BEITRÄGE

zur

Kenntnis des Vorkommens von Catechinen in Gerbstoffdrogen

unter besonderer Berücksichtigung
der Catechine aus Semen Colae

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Philosophischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

KARL REBER
Apotheker
aus SCHANGNAU (Bern)

COLMAR
Imprimerie et Edition des Dernières Nouvelles de Colmar
1931

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren *Dr. Zörnig* und *Dr. Casparis*.

Basel, den 16. Juni 1931.

Prof. *Dr. W. Matthies*,
Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem Freund

Dr. HANS GFELLER

gewidmet.

Das Thema zu vorliegender Arbeit wurde mir vom Vorsteher des Pharmazeutischen Instituts

Herrn Prof. Dr. H. ZŒRNIG

gestellt, und die Arbeit unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. P. CASPARIS

ausgeführt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, diesen beiden Herren an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für ihre freundliche Unterstützung und wohlwollende Förderung meiner Arbeit auszusprechen.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	1
Allgemeiner Teil	3
Experimenteller Teil. Erster Teil	11
I. Rhiz. Tormentillae	11
II. Tormentillin	20
III. Cortex Quercus	25
IV. Untersuchung anderer Gerbstoff-Drogen	29
Experimenteller Teil. Zweiter Teil	33
I. Acetylester	33
II. Methylaether	34
III. Untersuchungen auf doppelte Bindungen	37
IV.—VII. Abbauversuche.	37-45
VIII. Catechingemische	45
Zusammenstellung der Resultate	53

Einleitung.

Dekker [1]) erwähnt, dass schon Dioskorides und Plinius das Vorkommen eines herben und zusammenziehenden Stoffes in gewissen Pflanzen bekannt war. Plinius spricht bereits von der Eisenreaktion des Galläpfelauszuges. Später fand Paracelsus, dass auch die anderen Teile der Eiche Eisen schwarz färben. Aegyptern und Griechen war die medizinische Anwendung gerbstoffhaltiger Pflanzen bekannt, ebenso war die Verwendung von Pflanzen als Gerbmaterial verbreitet. Die Erkenntnis des die gerbende und adstringierende Wirkung verursachenden Prinzipes stammt aus dem neunzehnten Jahrhundert. Heute finden wir in den verschiedenen Arzneibüchern zahlreiche ihres Gerbstoffgehaltes wegen angewandte Drogen.

Bei der grossen Bedeutung, die den Gerbstoffen vor allem in der Gerbereitechnik, aber auch in der Pharmazie und Medizin zukommt, wundert es, dass ihre Erforschung verhältnismässig jungen Datums ist. Dazu mag zu einem wesentlichen Teile der Umstand beigetragen haben, dass sich der Reindarstellung der Gerbstoffe erhebliche Schwierigkeiten entgegensetzen, und dass die meisten amorphe Körper sind. Der erste kristalline Gerbstoff wurde von Fridolin 1884 [2]) aus den Myrobalanen dargestellt und als Chebulinsäure charakterisiert. Seither sind noch einige kristallisierende Gerbstoffe erforscht worden. Diese gehören meist in die Gruppe der Catechine, wie z. B. das Catechin aus Gambir und Pegu-Catechu, Rhabarber-Catechin, Paullinia-Catechin, Mahagonicatechin, Catechin aus Eucalyptus-Arten, Cacaocatechin, Teecatechin und das Colacatechin. Ein nicht catechinartiger kristalliner Gerbstoff ist das Hamamelitanin.

Es ist insbesondere das Verdienst Freudenbergs [3]), die Catechine in verschiedenen stereoisomeren Formen dargestellt und deren Constitution aufgeklärt zu haben. Nachdem P. Casparis [4]) in frischen Colanüssen vor kurzem einen kristallisierten Gerbstoff, das er Colacatechin nennt, und das nach ihm sich als nicht identisch mit dem seinerzeit von Goris [5] aus Cola isolierten, kristallisierten Gerbstoff

[1]) J. Dekker: Die Gerbstoffe, Bornträger, Berlin 1913.
[2]) Fridolin: Diss. Dorpat 1884.
[3]) Vgl. K. Freudenberg: Die Chemie der natürlichen Gerbstoffe, Springer, Berlin 1920. — Nachweis und Isolierung usw. auf dem Gebiete der Gerbstoffe. — Abderhalden, Handbuch der biol. Arbeitsmeth. Abtlg. I, Teil 10.
[4]) P. Casparis: Ueber Inhaltsbestandteile frischer Colanüsse. Pharm. Acta Helv. Nr. 10, 181. (1929).
[5]) Goris: Bull. soc. pharmacol. 576 (1907) et ibid. 138 (1911).

Colatin und Colatein erwiesen hatte, fiel mir die Aufgabe zu, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Casparis die von ihm bei Semen Colae angewandte Methode auch bei andern gerbstoffhaltigen Drogen zu versuchen. In Betracht kamen besonders solche, die Gerbstoffrote bilden, da die Catechine z. T. die Muttersubstanz der rotbildenden Gerbstoffe sind. Zur Untersuchung gelangten folgende Drogen: Rhiz. Tormentillae, Cort. Quercus, Rad. Ratanhiae, Rhiz. Bistortae, Cort. Chinae, Cort Granati, Kino und Thea viridis. Gleichzeitig sollte die pharmacochemisch noch sehr mangelhaft bekannte Rhiz. Tormentillae nach anderer Richtung hin untersucht werden.

Im Programm dieser Untersuchungen lag weiterhin ein näheres Studium des genannten Catechins aus Cola. Im Verlaufe dieser Untersuchungen erschien eine Publikation von Karl Freudenberg und Leonie Oehler [1]), in welcher gezeigt wurde, dass das von ihm aus frischer Cola gewonnene Catechin im Wesentlichen ein Gemisch von reichlich d-Catechin mit geringen Mengen l-Epicatechin darstellt. Dieser Befund hat unseren Untersuchungen über das «Cola-Catechin» insofern eine andere Richtung gegeben, als weitere Studien über dessen Konstitution überflüssig wurden, und wir uns darauf beschränkten, die aus verschiedenen Colaproben erhaltenen Catechingemische auf ihre Zusammensetzung zu untersuchen. Der Vollständigkeit halber sollen jedoch im experimentellen Teil die Untersuchungen, die vorher vom Verfasser über das «Cola-Catechin» durchgeführt wurden, ebenfalls geschildert werden.

Dementsprechend gliedert sich die nachfolgende Arbeit in zwei Teile: einen ersten, der sich mit der Untersuchung der genannten Drogen und einen zweiten, der sich mit derjenigen des «Cola-Catechins» befasst.

Dank dem Entgegenkommen von Herrn Prof. Dr. P. Casparis und der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel wurde mir eine genügende Menge von nach Casparis dargestelltem «Cola-Catechin» zur Verfügung gestellt, wofür ich auch an dieser Stelle den Genannten meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte.

[1]) K. Freudenberg und Leonie Oehler: Annalen der Chemie 483. 140 (1930).

Allgemeiner Teil.

I. RHIZOMA TORMENTILLAE.

Ueber den amorphen Gerbstoff des Tormentillrhizoms liegen verschiedene, ältere Untersuchungen vor (vgl. Tschirch [1]), Zörnig [2]), Wehmer [3]). Von verschiedenen Autoren werden z. T. stark abweichende Bruttoformeln dafür aufgestellt. Nach Rembold [4]) besitzt er die Formel $C_{52}H_{42}O_{24}$. Die Kalischmelze liefert Protocatechusäure und Phloroglucin. Verschiedentlich wird auch die Vermutung ausgesprochen, dass Tormentillrot und Ratanhiarot identisch seien. An weiteren Bestandteilen der Tormenillwurzel werden angegeben: Chinovasäure [4]), Chinovin [4]) und Spuren von Ellagsäure. Goris und Vischniac [5]) haben im Rhizom einen kristallisierten Körper vom Schmelzpunkt 227-228°, das Tormentol aufgefunden, das nach diesen Autoren ein rechtsdrehender Ester von der Formel $C_{33}H_{50}O_{10}$ - $5H_2O$ ist.

Die einleitend aufgeworfene Frage, ob im Tormentillrhizom auch ein Catechin bezw. Catechine vorkommen, konnte bejaht werden. Die Isolierung ist nicht ganz so einfach, wie bei der frischen Cola, indem hier zunächst die Hauptmenge der amorphen Gerbstoffe durch Kochsalzfällung entfernt werden muss. Durch Ausschütteln des Filtrates der Kochsalzfällung mit Essigester, Abdampfen des letzteren und Aufnehmen des Rückstandes mit Wasser erhält man ein kristallisiertes Catechin in einer Ausbeute von 0,14% aus stabilisierter Droge und einer solchen von 0,07% aus Handelsdroge.

Bezugnehmend auf eine von uns publizierte vorläufige Mitteilung [6]) über diesen Gegenstand haben Freudenberg und Oehler [7]) versucht, nach unserer Vorschrift aus stabilisierter Tormentillwurzel dieses Catechin zu isolieren, was ihnen jedoch nicht gelungen ist. Ich habe daraufhin die früheren Befunde an einer neuen Handelsdroge nachgeprüft und in diesem Falle die Feststellung ge-

---

[1]) Tschirch A.: Handbuch der Pharmacognosie III., 103.
[2]) Zörnig H.: Arzneidrogen I.
[3]) Wehmer: Die Pflanzenstoffe, Jena 1916.
[4]) Rembold: Journ. prakt. Chem. 102, 62, 1867.
[5]) Goris & Vischniac: Compte-rendu 160, 77 (1915). — Bull. Soc. Chim. 17, 59 (1915).
[6]) Pharm. Acta Helvet. N° 10, 188 (1929). loc. cit.
[7]) loc. cit.

macht, dass die Isolierung des Catechins erst gelingt, wenn man die wässrige Lösung der Essigesterausschüttlung ein zweites Mal mit Essigester durchschüttelt, letzteren abdampft und den Rückstand wieder in wenig Wasser löst. Dann kristallisiert das Catechin nach einigem Stehen im Eisschrank, besonders nach Impfen, bereitwillig.

Die nähere Untersuchung des Catechins der Tormentillwurzel zeigte, dass es mit dem von Casparis [1] beschriebenen «Colacatechin» identisch ist. Der Nachweis erfolgte durch Schmelzpunkt, Elementaranalyse, Molekulargewichtsbestimmung, Mischschmelzpunkt der Acetylester und der Coffein-Catechinverbindung.

Nachdem Freudenberg und Oehler [2] inzwischen gezeigt haben, dass das «Colacatechin» im Wesentlichen ein Gemenge von d-Catechin und l-Epicatechin ist, lag es nahe, das Catechin der Tormentillwurzel nach dieser Richtung hin zu untersuchen. (Die Gründe, die zunächst dazu führten, für dieses Catechin die von Casparis für das «Colacatechin» vorgeschlagene Formel $C_{20}H_{20}O_8 - 3H_2O$ zu akzeptieren, werden weiter unten beim Colacatechin erörtert.) Die polarimetrische Untersuchung des Tormentillcatechins im Wasser-Acetongemisch (1 : 1) und des Acetylesters in Acetylentetrachlorid zeigte einen Gehalt von 81,46% d-Catechin in Ersterem und einen solchen von 92,5% d-Catechinpentacetylester in Letzterem. Die Differenz rührt daher, dass der Ester durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol immer reicher an der d-Catechinverbindung wird, weil das begleitende Catechinderivat etwas leichter löslich ist. Aehnliche Verhältnisse weist das nicht acetylierte Catechin selbst auf, indem dessen ursprünglicher Schmelzpunkt von 198—200° durch häufiges Umkristallisieren aus Wasser schliesslich auf 175—178° sinkt. Der Schmelzpunkt für d-Catechin wird in der Literatur zu 174—175° (wasserfrei) angegeben. Das Begleitcatechin ist höchst wahrscheinlich d, l-Catechin, da das Gemenge in 95 % Alkohol keine Drehung zeigt; l-Epicatechin kann demnach nicht vorhanden sein.

Bei der Aufarbeitung der Tormentillwurzel nach der im experimentellen Teil geschilderten Methode konnte ein in farblosen Nadeln kristallisierender Körper vom Schmelzpunkt 230—232° (Zersetzung) isoliert werden. Derselbe erwies sich als ein Glykosid, und soll daher Tormentillin genannt werden. Elementaranalyse und die Molekulargewichtsbestimmung machen die Formel $C_{45}H_{76}O_{13}$ wahrscheinlich. Diese muss vorläufig mit dem nötigen Vorbehalt wiedergegeben werden, zumal es noch nicht gelungen ist, das Aglykon, das Tormentillidin kristallisiert zu erhalten. Als Zuckerspaltling wurden d-Fruktose und höchst wahrscheinlich d-Glukose festgestellt.

---

[1]) P. Casparis : loc. cit.
[2]) loc. cit.

Da das Tormentillin beim Erwärmen mit Schwefelsäure dieselbe Blaufärbung gibt wie das T o r m e n t o l von Goris und Vischniac [1]) und sich ausserdem im Schmelzpunkt ganz ähnlich verhält, wurde die Identität der beiden Körper vermutet. Zwar stimmt die von Goris und Vischniac für das Tormentol angegebene Formel $C_{33}H_{50}O_{10}$ nicht mit der oben für das Tormentillin gegebenen überein. Die Resultate der Elementaranalyse zeigen zwar einen ähnlichen C-Gehalt (C65,74% i. M. für Tormentillin und 65,225% i. M. für Tormentol), sie differieren jedoch wesentlich bezüglich H-Gehalt (H9,27% i. M. für Tormentillin und 8,194% i. M. für Tormentol). Auch verhält sich das Tormentillin bei der alkalischen Verseifung anders als dies von Goris und Vischniac für das Tormentol beschrieben wird. Letzteres wird dabei nach diesen Autoren gespalten in einen amorphen Alkohol und eine amorphe Säure. Letztere besitzt den Schmelzpunkt 280°. Die Verseifung des Tormentillins mit alkoholischer Kalilauge ergab nach Ausschütteln der alkalischen Verseifungslauge mit Aether und Abdampfen des letzteren überhaupt keinen Rückstand. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung fällt ein saurer amorpher Körper aus, der bei ca. 268° unter Aufblähen schmilzt. Zwecks besserer Entscheidung stellte man sich das Tormentol nach der Vorschrift von Goris und Vischniac dar. Die Ausbeute ist sehr gering. Aus 1 kg Droge erhielt man nur einige Centigramm der reinen Substanz. Eine Unterscheidung durch den Schmelzpunkt liess sich nicht fällen, da derselbe sehr undeutlich ist und ein Mischschmelzpunkt keine Entscheidung zuliess. Interessanterweise liess sich das Tormentol durch Kochen mit 5% Schwefelsäure ebenfalls hydrolysieren und es konnten als Hydrolyseprodukte ebenfalls Kohlenhydrate wahrscheinlich gemacht werden. Der nach Entfernen des Aglykons auf die übliche Weise mit Bariumkarbonat gereinigte Hydrolysenrückstand reduziert Fehlingsche Lösung und gibt mit α-Naphtol die bekannte Violettfärbung der Kohlehydrate. Da nur wenig Tormentol zur Verfügung stand und die weitere Bearbeitung dieser Frage nicht im engeren Rahmen dieser Untersuchungen lag, musste die Frage nach der Identität von Tormentillin und Tormentol vorläufig zurückgestellt werden. Die Untersuchung hat auf jeden Fall gezeigt, dass das Tormentol wahrscheinlich ebenfalls ein Glykosid ist.

II. CORTEX QUERCUS.

Im Gegensatz zur Tormentillwurzel ist der Gerbstoff der Eichenrinde schon sehr häufig Gegenstand chemischer Untersuchungen gewesen. Stets aber konnte er nur in amorpher Form dargestellt werden. Es würde zu weit führen, hier alle Arbeiten, die sich damit

[1]) loc. cit.

befassen, aufzuführen. Wir verweisen auf die Handbücher von Tschirch [1]), Dekker [2]) und Freudenberg [3]).

Vor allem ist es in unserer Zeit Freudenberg [4]), der die Gerbstoffforschung auf neue Bahnen lenkte. Dieser Verfasser zeigt, wie notwendig es ist, von frischem Material auszugehen und die Extraktionsflüssigkeiten schonend im Vakuum einzudampfen. Die Literatur findet in der Arbeit von Freudenberg bei den dort behandelten Pflanzen weitgehend Berücksichtigung.

Auch hier hat die Untersuchung auf Catechin zu einem positiven Erfolge geführt. Nach der bei der Tormentillwurzel erfolgreich angewandten Methode der Kochsalzfällung gelang es, aus einer stabilisierten Eichenrinde ein kristallisiertes Catechin in einer Ausbeute von 0,08%, aus einer Handelsrinde in einer solchen von 0,06% zu isolieren. Der Acetylester dieses Catechins besitzt denselben Schmelzpunkt 136—137° wie das Acetylcatechin der Tormentillwurzel; ein Mischschmelzpunkt der beiden zeigt keine Depression. Auch dieses Catechin ist ein Gemisch von hauptsächlich d-Catechin mit einem inaktiven, voraussichtlich d, l-Catechin. Die polarimetrische Untersuchung des Catechins zeigt einen Gehalt von 80,35% d-Catechin an. Der Schmelzpunkt des Acetylesters lässt sich durch häufiges Umkristallisieren auf 131—132° herunterdrücken und besteht dann nach Bestimmung im Polarisationsapparat in Acetylentetrachlorid zu 94,3% aus d-Catechinpentaacetylester. Auch hier konnte l-Epicatechin nicht nachgewiesen werden.

Wie bei der Tormentillwurzel haben auch bei der Eichenrinde Freudenberg und Ochler [5] versucht, das Catechin nach der von uns publizierten Methode [6]) darzustellen, ebenfalls mit negativem Erfolg. Auch hier hat dieser Befund mich veranlasst, das Vorkommen dieses Körpers in der Eichenrinde nochmals nachzuprüfen. Man beschaffte sich wiederum zwei verschiedene Handelsdrogen sowie eine stabilisierte Frischdroge. In der einen der beiden Handelsdrogen konnte nun tatsächlich kein Catechin nachgewiesen werden, aus der andern dagegen erhielt man es in einer Ausbeute von 0,08%, aus der stabilisierten sogar in einer solchen von 0,4%. Die früher untersuchte stabilisierte Rinde hatte eine 5-mal geringere Ausbeute ergeben. Sie

[1]) Tschirch A.: Handbuch der Pharmacognosie.
[2]) Dekker J.: Die Gerbstoffe. Bornträger, Berlin 1913.
[3]) Freudenberg K.: Die Chemie der natürlichen Gerbstoffe, Springer, Berlin, 1920.
Freudenberg K. und Vollbrecht E.: Die Gerbstoffe der einheimischen Eichen. Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft, 55, 2420 (1922).
[4]) Freudenberg: Nachweis und Isolierung usw. auf dem Gebiete der Gerbstoffe. — Abderhalden, Handbuch der biol. Arbeitsmeth. Abt. I, Teil 10.
[5]) loc. cit.
[6]) loc. cit.

war im Juni, die zweite im Februar gesammelt worden. Dieser Befund macht es wahrscheinlich, dass in der Eichenrinde zur Zeit der Winterruhe erheblich mehr Catechin gespeichert wird als im Sommer. Ausserdem zeigen diese vergleichenden Untersuchungen, dass in der Handelsrinde das Catechin vollkommen verschwunden sein kann.

III. ANDERE GERBSTOFFDROGEN.

Von weiteren Gerbstoffdrogen wurden auf Catechine untersucht: Radix Ratanhiae, Rhizoma Bistortae, Cortex Cinchonae, Kino, Cortex Granati und Thea viridis. Von Cortex Granati verwendete man frische, stabilisierte Rinde, von sämtlichen übrigen die Handelsdroge. Alle Untersuchungen mit Ausnahme derjenigen von Thea viridis verliefen negativ. Aus letzterem konnte eine kleine Menge eines in kurzen, schlanken Nadeln kristallisierenden Körpers isoliert werden, dessen wässrige Lösung durch Eisenchlorid grün gefärbt wird. Sein Schmelzpunkt liegt bei 208—210°, der des Acetylesters bei 190°. Es scheint sich um einen anderen Körper zu handeln, als das von Tsujimura [1]) beschriebene Teecatechin. Auf weitere Untersuchungen musste infolge der geringen Ausbeute und des teuren Ausgangsmaterials verzichtet werden.

IV. DIE CATECHINE DER COLANUSS.

Da mir, wie in der Einleitung erwähnt, grössere Mengen des nach Casparis [2]) aus frischen Colanüssen dargestellten Catechins zur Verfügung standen, und da Casparis diesem Catechin die von den bisher bekannten Catechinen der Zusammensetzung $C_{15}H_{14}O_6$ abweichende Formel $C_{20}H_{20}O_8$ zuschrieb, sollte versucht werden, Einblick in die Konstitution desselben zu gewinnen. Zu diesem Zwecke wurden zunächst verschiedene Derivate, wie Acetylester, Methylaether und Acetylmethylaether dargestellt, für deren nähere Beschreibung auf den experimentellen Teil verwiesen wird. Ausserdem wurden Abbauversuche und Oxydationen mit verschiedenen Oxydationsmitteln durchgeführt.

Nachdem das zunächst zur Verfügung stehende Material, dessen Acetylester den Schmelzpunkt 136—137° zeigte, für diese Versuche aufgebraucht war, erhielt ich durch die Gesellschaft für Chemische Industrie ein neues Quantum Catechin, das nach der von Casparis angegebenen Methode dargestellt war. Dessen Acetylester zeigte nun aber überraschenderweise einen Schmelzpunkt von 159—160°. Ein aus derselben Quelle stammendes, nachher bezogenes Produkt, aus einer neuen Sendung von Colanüssen gewonnen, gab einen Ace-

[1]) Michiyo Tsujimura: Chem. Z. Bl. N° 8, 1015 (1929).
[2]) loc. cit.

tylester vom Schmelzpunkt 140—142°. Damit ergab sich die überraschende Tatsache, dass das Catechin der Colanüsse nicht stets dasselbe ist. Die Frischdroge stammte in allen 3 Fällen von derselben Firma in Westafrika und stellte jedesmal unzweifelhaft die roten Samenkerne von Cola nitida Chevalier dar.

Merkwürdigerweise erhielt man aus allen 3 Catechinen bei der Methylierung denselben Methylaether. Schliesslich zeigte es sich, dass alle 3 Catechine Gemische von Isomeren darstellten. Durch häufiges Umkristallisieren der Acetylester aus Alkohol oder durch Extraktion mit Aether konnte z. B. der Acetylester vom ursprünglichen Schmelzpunkt zerlegt werden in 2 Ester vom Schmelzpunkt 136—137° und einen solchen von 159—160°. Diese erwiesen sich nach Mischschmelzpunkt als identisch mit den Estern der entsprechenden beiden anderen Catechine. Auch durch zahlreiches Umkristallisieren der Catechine selbst gelang eine Zerlegung.

In diesem Zeitpunkte erschien die bereits erwähnte Veröffentlichung von Freudenberg und Oehler [1]), in der gezeigt wird, dass das Catechin der Colanuss im Wesentlichen aus einem Gemenge von viel d-Catechin und wenig l-Epicatechin besteht. Ein Vergleich der von Casparis für das «Cola-Catechin» und der von mir für das Catechin aus Tormentillwurzel erhaltenen Zahlen der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung zeigen, dass dieselben ebenso gut auf die Formel $C_{20}H_{20}O_8$ stimmen, wie auf die dem Catechin zukommende Formel $C_{14}H_{14}O_6$. Desgleichen lassen sich die Acetylgruppenbestimmungen der Acetylester und die Methoxylbestimmungen der Methylaether gut mit der Formel $C_{20}H_{20}O_8$ in Einklang bringen. Die Ansicht, dass es sich beim «Cola-Catechin» und damit beim Catechin der Tormentillwurzel und der Eichenrinde um ein vom Catechin $C_{15}H_{14}O_6$ verschiedenes handle, wurde im Zusammenhang mit den genannten Uebereinstimmungen mit der Formel $C_{20}H_{20}O_8$ besonders bestärkt durch die von den Literaturangaben abweichenden Schmelzpunkte der Acetylester. Nach der Feststellung, dass es sich dabei um Gemische von Isomeren handelt, werden diese Differenzen erklärlich. Da die Acetylestergemische beim Umkristallisieren eine Zeitlang einen konstanten Schmelzpunkt zeigen, und erst bei häufig wiederholter Kristallisation diesen ändern, ist zu begreifen, dass man zunächst den Schmelzpunkt als konstant betrachtete. Erschwert wurde die Erkennung der in Frage stehenden Catechine auch dadurch, dass das d-Catechin in 95 % Alkohol keine Drehung erkennen lässt, und dass die Prüfung auf optische Aktivität zunächst gerade in diesem Lösungsmittel vorgenommen worden war. Nach Erscheinen der Veröffentlichung von Freudenberg und Oehler sind die in diesen Untersuchungen beschriebenen Catechine polarimetrisch nachgeprüft worden und zwar z. T. an den Catechinen selbst in Aceton-Wasser, vor

[1]) loc. cit.

allem aber an den Pentaacetylestern. Dabei ergab sich folgendes: Das zuerst zur Verfügung stehende Produkt, dessen Acetylester bei 136—137° schmolz, erwies sich als hauptsächlich aus d-Catechin bestehend. Der Schmelzpunkt des Acetylesters konnte schliesslich auf 131—132° heruntergedrückt werden. Dieses Präparat enthielt dann 95% des rechtstehenden Esters. Das 2. Catechin, dessen Acetylester den Schmelzpunkt von 140—142° hat, enthielt nach der polarimetrischen Bestimmung 77,7% d-Catechin, aber kein l-Epicatechin. Das 3. Präparat schliesslich, dessen Acetylester bei 159—160° schmolz, enthielt neben d-Catechin reichlich d, l-Catechin. Durch häufiges fraktioniertes Umkristallisieren des Acetylesters aus Alkohol gelang es schliesslich, zu einem Ester vom Schmelzpunkt 164—165° zu kommen, der in Acetylentetrachlorid keine Drehung mehr zeigte. Der Schmelzpunkt des d, l-Pentaacetylcatechins wird in der Literatur zu 164—165° angegeben. Das in Frage stehende 3. Catechin enthielt demnach reichlich (40—50%) d, l-Catechin neben d-Catechin. Das von Freudenberg und Oehler festgestellte l-Epicatechin konnte in keinem Falle nachgewiesen werden. Es dürfte dies zum Teil daher rühren, dass mir nur bereits umkristallisierte Produkte zur Verfügung standen. Das l-Epicatechin, wenn vorhanden, wäre in den Mutterlaugen zu suchen gewesen, die mir nicht mehr zur Verfügung standen.

Diese Untersuchungen zeigen, dass das Catechin zwar stets ein Gemisch ist, dass dieses aber keineswegs immer dieselbe Zusammensetzung besitzt. Das eine Mal enthält es, abgesehen von einem durch Freudenberg und Oehler festgestellten Gehalt an l-Epicatechin, hauptsächlich d-Catechin neben wenig inaktiver Beimengung, ein anderes Mal ist der Gehalt an letzterer höher, und schliesslich gibt es Fälle, wo neben d-Catechin fast ebenso viel d, l-Catechin vorhanden ist. In Analogie mit dem letzteren Falle darf wohl als höchst wahrscheinlich angenommen werden, dass die inaktive Beimengung in den beiden anderen Fällen ebenfalls aus d, l-Catechin besteht.

Es mag auf den ersten Fall befremdlich erscheinen, dass Colanüsse, die sicher von derselben species herstammen, eine derartige Inkonstanz im Mengenverhältnis der doch zu etwa 3% in ihnen vorkommenden Catechine aufweisen. Wenn man jedoch bedenkt, dass die Droge vorzugsweise von Kulturen eines tropischen Baumes stammt, bei dem sich gerade infolge dieses Anbaues im Laufe der Zeit zahlreiche Kulturvarietäten herausgebildet haben, wie dies Chevalier [1]) festgestellt hat, so wird diese Erscheinung erklärlicher. Es lässt sich sehr wohl denken, dass die eine Varietät mehr d-Catechin, die andere auf dessen Kosten mehr d, l-Catechin produziert.

---

[1]) Les Kolas et les Kolatiers.

Experimenteller Teil.

ERSTER TEIL.

Versuche zur Isolierung kristallisierter Gerbstoffe aus Gerbstoffdrogen.

I. Rhizoma Tormentillæ.

1. STABILISIERTE DROGE.

Frische, aus den Vogesen stammende, am Morgen gesammelte Tormentillwurzeln *) wurden gleichen Tags stabilisiert. Zu diesem Zwecke schnitt man sie mit einem rostfreien Messer in zwei Längshälften und brachte diese auf ein zwischen Haube und Kessel eines Destillierapparates gespanntes Flanelltuch. Nach Verschliessen des Apparates liess man 20—30 Minuten heissen Alkoholdampf durchströmen, trocknete und pulverisierte hierauf. Die Rhizome zeigten im Innern nach dieser Behandlung eine blassrote Färbung.

A. Aufarbeitung eines wässrigen Extraktes.

Da nach Freudenberg [1]) Wasser stets das beste Extraktionsmittel für Gerbstoffe darstellt, wurden zunächst Versuche mit einem wässrigen Extrakt unternommen. 100 g des stabilisierten Pulvers zog man im Perkolator aus, bis das abfliessende Wasser nur noch schwach rot gefärbt war. Um wenn möglich amorphe, stark gefärbte Anteile zu entfernen, wurde zunächst versucht, das Perkolat mit Bleiacetat fraktioniert zu fällen. Zu 500 cm^3 des rotgefärbten Perkolates gab man dementsprechend 20 cm^3 einer gesättigten Bleiacetatlösung. Vom stark dunkeln Niederschlag wurde abfiltriert und zu dem aufgehellten Filtrat neuerdings bis zur vollständigen Fällung Bleiacetat zugegeben. Die Ausfällung wurde abgenutscht, der Rückstand mit 5% Schwefelsäure zerlegt und vom Bleisulfat abfiltriert.

*) den Firmen Bohny & Cie, Basel sowie Lehner-Sueur & Cie, Basel, möchte ich meinen verbindlichsten Dank aussprechen für die Vermittlung der frischen Ware, sowie für das Trocknen und Pulverisieren der Drogen.

[1]) In Abderhalden loc. cit. pag. 454.

Das gelbe Filtrat wurde im Vakuum stark eingeengt und zur Kristallisation beiseite gestellt. Auch nach Wochen trat keine kristalline Ausscheidung ein.

Nachdem die Bleimethode zu keinem Erfolg geführt hatte, versuchte man durch Kochsalzfällung zum Ziele zu gelangen. 500 cm^3 des wässrigen Auszuges versetzte man mit 25% Kochsalzlösung bis keine weitere Fällung mehr eintrat. Den auf dem Filter gesammelten Niederschlag schwemmte man in Wasser auf und schüttelte ihn im Scheidetrichter mit Essigester durch. Nach Verdampfen des letzteren blieb ein hellroter Rückstand. Kristallisationsversuche damit blieben erfolglos.

B. Aufarbeitung eines Alkoholextraktes.

1000 g. des stabilisierten Wurzelpulvers wurden nach der Perkolationsmethode mit Methylalkohol erschöpft. (Für die nachstehend geschilderten Versuche wurde ausserdem ein mit 96% Aethylalkohol dargestelltes Extrakt verwendet, ohne dass dadurch die Ergebnisse beeinflusst wurden). Nach dem Eindampfen im Vakuum erhielt man 180 g. eines hellrot gefärbten Trockenextraktes.

1. Aufarbeitung nach der von P. Casparis [1]) bei Semen Colae benutzten Methode.

100 g. des oben erwähnten Extraktes versetzte man mit 1000 cm^3 Wasser und schüttelte während 3 Stunden öfters um. Man erhielt so einen in Wasser unlöslichen Rückstand I und eine dunkelrotbraune wässrige Lösung II. Dabei stellte man fest, dass der anfänglich hellrote Rückstand auf dem Filter sich rasch dunkler färbte. Man suchte dieses Dunklerwerden dadurch zu verhindern, dass man das Filtrieren in einer Kohlensäureatmosphäre vornahm. Trotzdem dunkelte der Rückstand etwas nach.

Der Rückstand I wurde noch feucht in Aceton gelöst und im Vakuum zur Trockne gebracht. Den Trockenrückstand löste man wieder in Alkohol und gab wenig Wasser zu. Es trat eine amorphe Ausscheidung ein. Kristalline Bestandteile konnten daraus nicht isoliert werden.

Das Filtrat II schüttelte man mit einem Liter Essigester aus und trennte damit in den im Essigester löslichen Anteil (IIa) und in den darin unlöslichen (IIb).

Fraktion IIa. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum nahm man den Rückstand in warmem Wasser auf und zerlegte ihn dadurch in den darin löslichen Anteil (IIa 1) und in den unlöslichen Anteil (IIa 2).

---

[1]) loc. cit.

Der in Wasser lösliche Teil IIa 1 : Diesen engte man im Vakuum stark ein und stellte zur Kristallisation. Nach einigen Tagen schied sich ein geringer, heller Bodensatz ab, der z. T. aus feinen, mikroskopisch kleinen Nädelchen bestand. Die Ausbeute war jedoch so gering, dass die Substanz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser gerade noch zur Bestimmung des Schmelzpunktes reichte. Dieser war unscharf und bewegte sich zwischen 168°-174°. Die von diesem Rückstand abfiltrierte, rotgefärbte Flüssigkeit dampfte man im Vakuum zur Trockene und nahm eine Probe davon in Methylalkohol, eine andere in Aceton auf. Zu beiden Lösungen wurde Benzol im Ueberschuss gegeben; es entstand eine Abscheidung einer klebrigen, dunkelroten Masse. Nach dem Abfiltrieren löste man die beiden roten Rückstände in wenig Methylalkohol und stellte auf Eis. Die Filtrate waren nach dieser Benzolfällung hellgelb gefärbt und wurden nach dem Einengen ebenfalls auf Eis gestellt. In keiner der Proben trat Kristallisation ein, weshalb auf weitere Aufarbeitung der Lösung IIa 1 verzichtet werden musste. Nachdem diese bei der Colanuss erfolgreiche Methode, bei welcher der kristalline Gerbstoff in der soeben beschriebenen Fraktion gefunden wird, hier nicht zum Ziele führte, wurden auch die bei oben geschilderter Aufarbeitung erhaltenen übrigen Fraktionen näher untersucht.

Der Rückstand IIa 2 : Dieser wurde auf dem Filter noch wasserfeucht in Aceton gelöst. Bei längerem Stehen an der Luft schieden sich aus der Lösung Büschel von Kristallnadeln ab, die aus 40% Alkohol umkristallisiert wurden. Die farblosen Nadeln schmolzen unter Zersetzung und Braunfärbung undeutlich gegen 230—232°. Weitere Untersuchung dieses Körpers vergleiche pag. 20.

Fraktion II b : Die wässrige, stark rot gefärbte Flüssigkeit wurde im Vakuum zur Trockene gebracht. Mit diesem Rückstand wurden folgende Versuche ausgeführt :

a) Eine Probe davon löste man in Aceton und filtrierte vom Ungelösten ab. Den Rückstand brachte man mit Methylalkohol in Lösung. Das Filtrat sowie die methylalkoholische Lösung zeigten beim Eindunstenlassen nur rote, lackartige Rückstände.

b) Einen Teil des Rückstandes löste man in Methylalkohol und fällte fraktioniert mit Aceton. Die jeweils entstandenen Niederschläge wurden getrennt wieder in Methylalkohol gelöst, ohne indessen irgendwelche kristalline Ausscheidungen zu ergeben.

c) 5 g. des Rückstandes wurden in 50 cm^3 Methylalkohol gelöst und die rote Lösung mit 150 cm^3 Benzol versetzt. Es bildete sich ein voluminöser Niederschlag, der sich an den Wänden des Glases festsetzte. Das Filtrat zeigte nur noch gelbe Farbe. Durch Kochen mit Tierkohle wurde noch eine weitere Entfärbung erzielt. Im Vakuum zur Trockene gebracht und

mit Methylalkohol aufgenommen, zeigte diese Lösung auch bei längerem Stehenlassen keine kristalline Ausscheidung.

d) 5 g. des Rückstandes löste man in Wasser und versetzte mit frisch gefälltem, in Wasser aufgeschwemmtem Bleihydroxyd. Die Mischung wurde 2 Stunden auf der Schüttelmaschine durchgeschüttelt. Da eine Filtration kaum möglich war, dampfte man die Mischung unter vermindertem Drucke zur Trockene ein und nahm dann wieder mit Wasser auf. Die Flüssigkeit konnte nun leicht durch Filtration abgetrennt werden. Das Filtrat lieferte nach dem Entbleien mit Schwefelwasserstoff und Eindampfen eine grünlich gefärbte Substanz, die nicht zur Kristallisation zu bringen war. Den abgetrennten Bleiniederschlag schwemmte man in Wasser auf und entbleite mit Schwefelwasserstoff. Die eingeengte Lösung zeigte amorphe Abscheidungen. Hierauf dampfte man die Lösung völlig zur Trockene, nahm in Alkohol auf und versetzte mit einer alkoholischen Lösung von Kaliumacetat. Es entstand eine hellrote Fällung, die aber beim Abnutschen rasch dunkler wurde. Der Niederschlag wurde in Alkohol wieder aufgelöst und zum Eindunsten gestellt, ohne dass eine Kristallisation festgestellt werden konnte.

e) Dieser Versuch wurde gleich ausgeführt wie d. mit dem Unterschied, dass anstelle von Bleihydroxyd neutrales Bleiacetat verwendet wurde. Entbleit wurde wieder mit Schwefelwasserstoff. Auch dadurch kam man zu keinem kristallinen Körper.

f) Eine Probe des Rückstandes wurde der fraktionierten Fällung mit Bleiacetat unterzogen. Zunächst versetzte man die wässrige Lösung nur mit einer geringen Menge der Bleiacetatlösung. Das Filtrat wurde mit Essigester ausgeschüttelt. Diese Ausfällung konnte man 5-mal wiederholen, bis mit Bleiacetat keine weitere Fällung mehr eintrat. Die Bleiniederschläge zeigten sukzessive immer ein helleres Aussehen; die beiden letzten waren sogar weiss gefärbt. Alle Niederschläge wurden getrennt in Wasser aufgeschwemmt und mit Schwefelwasserstoff entbleit. Aus den entbleiten Filtraten konnten jedoch keine kristallinen Anteile gewonnen werden. Auch die Essigesterausschüttlungen wurden getrennt eingedampft und mit Wasser aufgenommen. Hier traten ebenfalls nur amorphe Ausscheidungen auf.

Aufarbeitung durch Kochsalzfällung [1]).

900 g des Alkoholextraktes (vergl. pag. 12) wurden mit etwa 2 l Wasser öfters geschüttelt und 12 Stunden stehen gelassen. Das

[1]) Vgl. Freudenberg in Abderhalden loc. cit. pag 526.

Filtrat sättigte man mit Kochsalz und filtrierte nach mehrstündigem Stehen vom hellbraunen voluminösen Niederschlage ab. Man erhielt so den Niederschlag I und das Filtrat II.

Niederschlag I: Dieser wurde auf der Nutsche bis zum negativen Ausfall der Natriumchloridprobe mit Wasser ausgewaschen. Hierauf schwemmte man ihn in Wasser auf, spülte in einen geräumigen Scheidetrichter und schüttelte in der Folge 3-mal mit Essigester durch. Es bestand Neigung zu Emulsionsbildung. Zwecks Verhinderung derselben gab man pro Liter Flüssigkeit 3 g Traganthpulver zu. Die vereinigten Essigesterauszüge wurden im Vakuum zur Trockene verdampft und der rotgefärbte Rückstand mit 96 % Alkohol aufgenommen. Zu der alkoholischen Lösung gab man tropfenweise Wasser zu, bis eine schwache Trübung bestehen blieb. Nach mehreren Stunden begannen sich schlanke, nadelförmige Kristalle abzuscheiden, die teilweise zu Rosetten gruppiert waren. Sie liessen sich leicht reinigen durch Umkristallisieren aus verdünntem ca. 40 % Alkohol. Die Ausbeute betrug 9,5 g. Die 900 g Extrakt entsprechen 5625 g Droge. Die Ausbeute bezogen auf stabilisierte Droge beträgt demnach 0,16 %. Die Substanz erwies sich als identisch mit dem auf pag. 13 erwähnten Körper vom Schmelzpunkt 230—232°. (Weiteres vgl. pag. 20.)

Filtrat II: Dieses war hellrot gefärbt. Eine kleine Probe davon dampfte man auf dem Wasserbade zur Trockene. Der Rückstand war rot gefärbt und zeigte beim Aufnehmen in wenig Wasser nur amorphe Ausscheidungen. Die wässrige Lösung färbte Eisenchlorid grünblau. Die Hauptmenge des wässrigen Filtrates II gab man in einen Scheidetrichter und schüttelte mit einer reichlichen Menge Essigester durch. selben gab man pro Liter Flüssigkeit 3 g Tragantpulver zu. Die verwurden im Vakuum zur Trockene gebracht, mit wenig Wasser aufgenommen und abermals zur Trockene verdampft, um so die letzten Spuren Essigester zu entfernen [1]). Hierauf nahm man mit wenig warmem Wasser auf. Da die Lösung noch stark rot gefärbt war, schüttelte man eine Probe davon mit Aether aus und trennte so in den aetherlöslischen Teil (II a) und den darin unlöslichen Teil (II b).

Teil II a: Den Aether destillierte man im Vakuum ab, nahm mit Wasser auf und verdampfte neuerdings zur Trockene. Den Rückstand löste man in wenig heissem Wasser. Die nunmehr noch schwach rot gefärbte Lösung schied nach mehrstündigem Stehenlassen rötlich gefärbte Kristallnadeln aus. Die Kristalle schmolzen nach Umkristallisierung aus Wasser unscharf unter Zersetzung bei 198—202°. Mehrmaliges weiteres Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel drückte den Schmelzpunkt schliesslich auf 175—178° hinunter. Da es sich nur um eine kleine Menge handelte, musste von der Feststellung weiterer Eigenschaften abgesehen werden. Zur besseren Charakterisierung stellte man den Acetylester wie folgt dar:

[1]) Vgl. Freudenberg in Abderhalden Abtl. I Teil 10, pag. 454.

0,2 g. der trockenen Substanz wurden mit 0,2 g. entwässertem Natriumacetat und 2 g Essigsäureanhydrid eine Stunde am Rückflusskühler gekocht und hierauf das Reaktionsprodukt in Wasser gegossen. Nach 12-stündigem Stehen wurde aus Alkohol 2-mal umkristallisiert. Die farblosen Nadeln zeigten bei vorsichtigem Erhitzen den Schmelzpunkt von 136—137°. Der Mischschmelzpunkt, mit dem von Casparis [1]) dargestellten Colacatechinacetylester, der nach diesem Autor bei 139—140° schmilzt, der aber, wie eine mir zur Verfügung gestellte Probe zeigte, bei sehr langsamem Erhitzen den Schmelzpunkt von 136—137° besitzt, zeigte keine Depression. (Vergl. weiter pag. 17.)

Teil II b : Die wässrige Lösung wurde im Vakuum eingeengt und zur Kristallisation gestellt. Nach einigen Stunden trat auch hier eine kristalline Abscheidung ein. Die Kristalle zeigten das gleiche Aussehen wie die oben beschriebenen, ebenso lag der Schmelzpunkt unscharf bei 198—202°.

Der aus 0,1 g dargestellte Acetylester zeigte den Schmelzpunkt 136—137°. Eine Depression des Schmelzpunktes mit dem Colacatechinacetylester und dem oben gefundenen Acetylester trat nicht ein. Es unterliegt somit keinem Zweifel, dass die in Teil II a und II b gefundenen kristallinen Körper identisch sind. (Vergl. weiter pag. 17.)

Wie diese Versuche zeigten, erübrigt sich die Aetherausschüttlung. Die Hauptmenge des mit heissem Wasser aufgenommenen Essigesterrückstandes stellte man daher zur Kristallisation. Nach einigen Stunden trat Kristallbildung ein. Der Kristallbrei wurde scharf abgenutscht und mehrere Male unter Zusatz von Tierkohle aus heissem Wasser umkristallisiert. Schliesslich erhielt man den Körper in Form von farblosen, schlanken Prismen. Die Ausbeute betrug 8 g. 900 g. Extrakt entsprechen 5625 g. Droge. Die Ausbeute, bezogen auf stabilisierte Droge beträgt demnach 0,14 %.

EIGENSCHAFTEN.

Das Verhalten dieses Körpers stimmte in allen Teilen mit dem von Casparis [2]) für das « Cola-Catechin » wie folgt beschriebenen überein : Der Körper löst sich spielend in Methyl- und Aethylalkohol, leicht in Essigester, Aceton, wenig in Aether, nicht in Benzol, Chloroform, Petrolaether. In kaltem Wasser ist er schwer, in heissem leicht löslich. Beim Erhitzen im Schmelzröhrchen fliesst die Substanz unter Verlust des Kristallwassers zusammen, wird wieder fest, färbt sich bei höherem Erhitzen rötlich und schmilzt unter Braunfärbung und Zersetzung undeutlich bei etwa 200°. Wie schon erwähnt, sinkt der Schmelzpunkt nach öfterem Umkristallisieren auf 175—178°. Die

[1]) loc. cit.
[2]) loc. cit.

Lösung ist in 95% Alkohol optisch inaktiv. Die Fichtenspanreaktion auf Phloroglucin ist positiv. Mit Eisenchlorid entsteht Grünfärbung, die auf Zusatz von Ammoniak oder Natriumacetat in Tiefviolett übergeht. Ohne Natriumacetat verfärbt sich die grüne Lösung rasch, wird grau trübe und setzt nach einiger Zeit einen schwarzen Niederschlag ab, während die überstehende Flüssigkeit farblos wird. Silbernitrat wird in der Kälte, Fehling'sche Lösung in der Wärme reduziert. Die heissbereitete wässrige Lösung fällt Leim. Gegen Lakmus reagiert die Substanz sauer, ohne Karbonate zu zerlegen. Dem Lichte ausgesetzt färbt sie sich rötlich. Beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren geht der Gerbstoff, wie die Catechine allgemein, in ein unlösliches Rot über.

Die Elementaranalyse der über P_2O_5 bei 100° im Hochvakuum getrockneten Substanz ergab folgende Werte:

I. 4,243 mg. Subst. 9,595 mg. CO_2 1,93 mg. H_2O.
II. 4,468 mg. » 10,095 mg. CO_2 2,07 mg. H_2O.

I. Gefunden: C 61,76 % H 5,10 %
II. » C 61,73 % H 5,19 %
$C_{20}H_{20}O_8$ Berechnet: C 61,86 % H 5,15 %

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast.

I. 0,0056 g. Subst. 0,093 g. Kampfer. Depression 6,5°
II. 0,0062 g. » 0,1324 g. » » 5,0°

M. berechnet für $C_{20}H_{20}O_8$ = 388
I. Gefunden = 370
II. » = 374

Acetylester.

1 g. Substanz wurde mit 1 g. entwässertem Natriumacetat und 10 g. Essigsäureanhydrid 1 Stunde unter Rückfluss gekocht und die Lösung in Wasser gegossen. Nach 12-stündigem Stehen wurde aus Alkohol zweimal umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 0,92 g. Die farblosen Nadeln zeigten bei langsamem Erhitzen den Schmelzpunkt von 136—137°. Ein Mischschmelzpunkt mit dem von Casparis dargestellten Colacatechinacetylester zeigte keine Depression. (Vgl. pag. 16.)

Coffein-Catechin-Verbindung. [1])

Man löste einerseits 1,5 g. des Catechins aus Tormentillwurzel in absolutem Alkohol, anderseits 1 g. Coffein in 10 g. Chloroform; gab Lösung II zu Lösung I, spülte letztere mit 5 g. Chloroform nach und

[1]) Nach Casparis loc. cit.

liess verschlossen stehen. Nach einer Viertelstunde begann reichliche Kristallausscheidung. Man liess über Nacht stehen, nutschte ab, wusch gut mit Chloroform und hierauf mit absolutem Alkohol nach und trocknete über Phosphorpentoxyd. Die Substanz schmolz unter Aufschäumen bei 134—135°. Eine Depression des Mischschmelzpunktes mit der entsprechenden Verbindung aus Semen Colae trat nicht ein.

2. HANDELSDROGE.

Aus 2180 g. von der Firma Bohny & Co. Basel bezogener Rhiz. Tormentillae pulvis grossus wurde nach der früher beschriebenen Methode (pag. 12) ein Alkoholextrakt dargestellt. Die Ausbeute betrug 500 g. Diese wurden nach der oben geschilderten Kochsalzmethode aufgearbeitet.

Aus dem Kochsalzniederschlag konnte wiederum durch Ausschütteln mit Essigester der kristallisierte Körper vom Schmelzpunkt 230—232° erhalten werden. Die Ausbeute war dieselbe wie bei der stabilisierten Droge, nämlich 0,16%.

Aus dem Filtrat der Kochsalzfällung erhielt man durch Ausschütteln mit Essigester nach der oben beschriebenen Methode dasselbe kristallisierte Catechin. Die Ausbeute war indessen erheblich geringer als bei der stabilisierten Droge, und betrug 1,6 g. entsprechend 0,07%.

Die Identität mit dem aus der stabilisierten Droge isolierten Catechin einerseits, sowie anderseits mit dem «Cola-Catechin», wurde wiederum durch den Schmelz- und Mischschmelzpunkt der Acetylester, die in allen Fällen 136—137° betrugen, erbracht.

Nach Abschluss dieser Untersuchungen erschien die in der Einleitung erwähnte Publikation von K. Freudenberg und Leonie Oehler [1]), nach welcher das Catechin der Colanuss ein Gemisch von d-Catechin und l-Epicatechin darstellt. Bezugnehmend auf eine vorläufige Mitteilung über das Catechin der Tormentillwurzel von Casparis und Reber [2]) bemerkt Freudenberg in seiner Veröffentlichung, dass es ihm nicht gelungen sei, das von diesen Autoren erwähnte Catechin in der Tormentillwurzel aufzufinden. Es wurde daraufhin von uns erneut 1 kg. Tormentillwurzel des Handels nach der oben beschriebenen Methode aufgearbeitet. Es erwies sich diesmal als notwendig, den mit Wasser aufgenommenen Essigesterrückstand nochmals mit Essigester auszuschütteln, letzteren abzudampfen und mit Wasser aufzunehmen, indem das erste Mal in der wässrigen Lösung keine Kristallisation zu erreichen war. In der so gereinigten Lösung trat dann nach Impfen und Aufbewahren im Eisschrank reichliche Catechinausscheidung ein. Da bei der Darstellung des Catechins aus frischen Wurzeln und aus der ersten von uns verarbeiteten

[1]) loc. cit.
[2]) Pharm. Acta Helvet. N° 10, 189 (1929).

Handelsdroge diese erneute Reinigung unnötig war, hatten wir keine Veranlassung, auf eine solche in unserer Publikation hinzuweisen. Die zweite Untersuchung der Handelsdroge zeigt, dass unter Umständen die Isolierung des Catechins erst durch die oben geschilderte, erneute Reinigung gelingt. Es ist demnach nicht daran zu zweifeln, dass Freudenberg und Oehler eine ähnliche Droge vorgelegen hat, wie unsere zweite Handelsdroge, und dass diese Autoren das Catechin nur deshalb nicht finden konnten, weil keine zweite Reinigung des Rückstandes vorgenommen wurde.

Der Befund von Freudenberg und Oehler, dass das Catechin der Cola ein Gemisch von d-Catechin und l-Epicatechin einerseits ist, und unser oben geschilderter Befund anderseits, wonach das Catechin der Tormentillwurzel mit dem «Cola-Catechin» von Casparis identisch ist, machte es begreiflicherweise wünschenswert, auch das Tormentillcatechin auf seine Identität mit d-Catechin bezw. l-Epicatechin zu untersuchen. Die Resultate der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung stimmen ebenso gut für die von Casparis [1]) für das «Cola-Catechin» angegebene Formel $C_{20}H_{20}O_8 + 3H_2O$ wie auf diejenige des Catechins [2]) $C_{15}H_{14}O_6 + 4H_2O$. Da der Schmelzpunkt des Acetylesters im Falle, wo es sich um ein Catechingemisch handelt, nichts aussagt, wurde sowohl das aus der Tormentillwurzel isolierte Catechin selbst, wie dessen Acetylester polarimetrisch untersucht.

1. Catechin aus Rhiz. Tormentillae bei 100° getrocknet und in Wasser-Acetongemisch (1 : 1) gelöst.

C = 8.6070 g. l = 1 α = + 1,199° $[\alpha]_D^{20}$ = + 13,93°

Die spezifische Drehung des d-Catechins [3]) beträgt + 17,1°. Das Catechin aus Tormentillwurzel enthält also 81,46% d-Catechin.

2. Catechinacetylester :

Dieser wurde noch öfters umkristallisiert. Der Schmelzpunkt lag zunächst bei 136—137° und ging dann auf 132° zurück. Die Drehung wurde in Acetylentetrachlorid bestimmt.

C = 2,3520 g. l = 1 α = + 8,7° $[\alpha]_D^{20}$ = + 37,0° (statt + 40,6°). Der Acetylester des Tormentillcatechins enthält demnach 92,5% d-Catechinpentacetylester.

Diese Resultate zeigen, dass das Tormentillcatechin zur Hauptsache aus d-Catechin besteht und je nach dem Reinigungsgrad mehr oder weniger einer inaktiven Beimengung enthält. Das von K. Freudenberg und Leonie Oehler in der Kola aufgefundene l-Epicatechin ist in der Tormentillwurzel nicht vorhanden, da das Catechingemisch in Alkohol keine Drehung zeigt.

---

[1]) loc. cit.
[2]) Kostanecki und Tambor Ber. 35. 1867 (1902).
[3]) Annalen 437, 274 (1924).

II. Tormentillin.

Der nach den auf Seite 13 und 15 beschriebenen Methoden isolierte Körper zeigt folgende Eigenschaften. Er löst sich leicht in 50% Alkohol, im Essigester und Aether. In Wasser und Alkalien ist er kaum löslich. Mit Eisenchlorid entsteht in alkoholischer Lösung keine Färbung. Im Schmelzröhrchen erhitzt, beginnt er bei 205° Braun zu werden, sintert allmählich zusammen und schmilzt sehr undeutlich bei etwa 230—232° unter Aufschäumen. Mit konzentrierter Schwefelsäure auf dem Wasserbade erwärmt, entsteht eine violette Färbung, die auf Zusatz von Wasser oder Alkohol verschwindet.

Diese letztere Reaktion liess vermuten, dass es sich um das von Goris und Vischniac[1]) in der Tormentillwurzel aufgefundene Tormentol handelt, das nach diesen Autoren dieselbe Färbung beim Erwärmen mit Schwefelsäure gibt. Zu Vergleichszwecken stellte man nach der Vorschrift von Goris und Vischniac Tormentol dar. Die aus verdünntem Alkohol umkristallisierte Substanz wurde in feinen, weissen Nadeln erhalten und gab die von Goris und Vischniac erwähnte Schwefelsäurereaktion sehr schön. Beim Erhitzen im Schmelzröhrchen zeigte das Tormentol ein ähnliches Verhalten wie der in Frage stehende Körper, auch trat die Zersetzung bei ca. 224—227° ein. Ein Gemenge der beiden Substanzen zeigte kein abweichendes Verhalten im Schmelzpunkt. Das Aufschäumen der Substanz trat zwischen 228—232° ein. Da indessen, wie erwähnt, von einem scharfen Schmelzpunkt hier nicht gesprochen werden kann, wurde auf andere Weise versucht, die beiden Stoffe voneinander zu identifizieren.

Zunächst bestimmte man die Drehung des fraglichen Körpers in Alkohol und Eisessig.

1. in Alkohol (90%) C = 2.048 g. l = 1 α = + 0.275° $[\alpha]_D^{18}$ = + 13.3°

2. in Eisessig C = 1.2390 g. l = 1 α = + 0.309° $[\alpha]_D^{18}$ = + 24.7°

Diese Resultate sind auf wasserfreies Produkt berechnet.

5.146 mg bei 80° im Hochvakuum getrocknet = 0.270 mg Gewichtsverlust.

Goris und Vischniac geben für das Tormentol als spezifische Drehung an:

1. in Alkohol $[\alpha]_D$ = + 10.78°
2. in Eisessig $[\alpha]_D$ = + 20.77°

Berechnet auf wasserfreies Produkt.

[1]) Compte-rendu 160, 77 (1915).
Bull. Soc. Chim. 17, 59 (1915).

Da auch diese Bestimmungen der Drehwerte keinen Entscheid zulassen, ob die beiden Substanzen identisch sind, wurden weiter Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung ausgeführt.

I. 4,870 mg. Subst. 11,700 mg. CO_2 4,04 mg H_2O
II. 4,617 mg. » 11,060 mg. CO_2 3,79 mg H_2O

I. Gefunden : C 65,79% H 9,32%
II. » C 65,69% H 9,23%
$C_{42}H_{74}O_{12}$ Berechnet : C 65,45% H 9,21%

Goris und Vischniac geben dem Tormentol die Formel $C_{22}H_{36}O_{10}$ und finden dafür folgende Mittelwerte :

C 65,225% H 8,194%

M. berechnet für $C_{22}H_{36}O_{10}$ = 606

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast.

I. 0,0094 g. Subst. 0,1256 g. Kampfer Depression 2°
II. 0,0092 g. » 0,1152 g. » » 2°
III. 0,0070 g. » 0,0786 g. » » 2,2°

M. berechnet für $C_{42}H_{74}O_{12}$ = 824
I. Gefunden = 1500
II. » = 1597
III. » = 1619

Nach dem Trocknen der Substanz bei 105° zur Gewichtskonstanz.

IV. 0,0088 g. Subst. 0,0770 g. Kampfer Depression 3,5°

IV. Gefunden = 831

Wegen der abweichenden Resultate wurden 3 weitere Bestimmungen der getrockneten Substanz nach der Gefrierpunktserniedrigungsmethode in Eisessig ausgeführt :

I. Gefrierpunkt von Eisessig 4,00° Gefrierpunkt der 1,5% Lösung 3,30° Temperatur-Erniedrigung —0,70°.

II. Gefrierpunkt von Eisessig 3,96° Gefrierpunkt der 1,5% Lösung 3,22° Temperatur-Erniedrigung —0,74°.

III. Gefrierpunkt von Eisessig 3,96° Gefrierpunkt der 1,5% Lösung 3,20° Temperatur-Erniedrigung —0,76°.

I. Gefunden : 823,9
II. » 790,5
III. » 795

VERSEIFUNG MIT ALKOHOLISCHER KALILAUGE.

Goris und Vischniac [1]) erhielten bei der Verseifung des Tormentols eine Säure vom Schmelzpunkt 280° und einen Alkohol vom Schmelzpunkt 310°, die beide amorph waren.

[1]) loc. cit.

0,2 g. des fraglichen Körpers versetzte man mit 20 cm³ 5% alkoholischer Kalilauge und kochte auf dem Dampfbad 2 Stunden unter Rückfluss, wobei sich die Lösung braun färbte. Hernach verdunstete man den Alkohol zum grössten Teil und verdünnte mit Wasser. Die klare alkalische Lösung schüttelte man mit Aether aus. Der Aether hinterliess nach dem Verdunsten einen kaum sichtbaren Rückstand. Die wässrige alkalische Lösung wurde dann mit Salzsäure angesäuert. Dabei trat eine flockige, hell gefärbte Ausscheidung ein. Die saure Lösung wurde ebenfalls mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des letzteren blieb nur ein geringer amorpher Rückstand von 0,06 g. Beim Erhitzen im Schmelzröhrchen begann er sich langsam dunkel zu färben und schmolz unter Aufblähen gegen 268°.

HYDROLYSE DES TORMENTILLINS MIT VERDUENNTER SCHWEFELSAEURE.

0,5 g. Substanz wurden mit 30 cm³ 5% Schwefelsäure versetzt und am Rückflusskühler zunächst 2 Stunden unter häufigem Umschütteln gekocht. Nach dieser Zeit wurde vom Ungelösten abfiltriert.

Das Filtrat neutralisierte man mit Bariumkarbonat und dampfte auf dem Wasserbade zur Trockene ein. Der Rückstand wurde dann zunächst mit 95% Alkohol und hierauf mit 90% warm ausgezogen. Der Alkohol wurde jeweils von dem Bariumbrei scharf abgenutscht und das Lösungsmittel abdestilliert. Der sirupöse Rückstand wurde auf Kohlenhydrate geprüft.

Mit α Naphtol und Schwefelsäure trat Violettfärbung auf. Fehlingsche Lösung sowie ammoniakalische Silbernitratlösung wurden reduziert.

Nach dieser Feststellung unterwarf man 2 g. Substanz der Hydrolyse mit 5% Schwefelsäure. Nach 2-stündiger Kochzeit filtrierte man vom Ungelösten ab. (Filtrat I). Der unlösliche Anteil wurde auf dem Filter bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers ausgewaschen und hierauf wieder mit 50 cm³ 5% Schwefelsäure in den Kolben gebracht, worauf neuerdings 6 Stunden gekocht wurde. Nach dieser Zeit wurde erneut abfiltriert. (Filtrat II). Das Filtrat gab wieder die oben erwähnten Reaktionen auf Kohlenhydrate. Den unlöslichen Teil kochte man hernach 3 Stunden in 5% alkoholischer Schwefelsäure, in welcher der Körper in Lösung ging. Nach der erwähnten Zeit verdünnte man die alkoholische Säurelösung mit Wasser und filtrierte vom Ausgeschiedenen ab. In diesem Filtrat war nun kein Kohlenhydrat mehr nachweisbar.

2 g. Tormentillin gaben einen bei der Hydrolyse unlöslichen Rückstand von 1,25 g. = 62%.

Die Filtrate I + II wurden vereinigt und wie oben beschrieben, mit Bariumkarbonat neutralisiert. Mit dem sirupösen Rückstand der Alkoholauszüge wurden folgende Versuche unternommen :

a) Die Osazonprobe mit Fischers Reagens ergab, unter dem Mikroskop betrachtet, die für das Glukosazon oder Fruktosazon typischen, gelben Nadelbüschel. Diese Nadeln schmolzen nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 204—205°. Ein Mischschmelzpunkt mit Glukosazon zeigte keine Depression.

b) Die Gärprobe mit Hefe verlief positiv. Die nach vollendeter Gärung von der Hefe abfiltrierte Flüssigkeit wurde mit negativem Ergebnis auf Pentosen und Methylpentosen geprüft.

c) Prüfung auf Ketosen: Nach Pinoff [1]). Die konzentrierte Lösung wurde mit 10 cm³ alkoholischer Schwefelsäure (7,5 cm³ Alkohol + 2 cm³ Schwefelsäure) und 0,2 cm³ alkoholischer 5% α-Naphtollösung versetzt, das Gemisch ins siedende Wasserbad gebracht und nach 3 Minuten beobachtet. Es war eine schwache violette Färbung eingetreten, während eine Kontrollprobe mit Glukose völlig farblos blieb.

Nach Seliwanoff mit der Abänderung nach Weehuizen: Der Sirup wurde mit 3—4 cm³ frisch mit Salzsäuregas gesättigtem absolutem Alkohol versetzt und 50 mg. Resorcin zugegeben. Nach kurzer Zeit, ca. 1 Minute, trat ohne Erwärmen eine kirschrote Färbung auf.

Der positive Ausfall dieser beiden Reaktionen zusammen mit den Resultaten der Osazonprobe und des Gärversuchs lassen auf die Anwesenheit von Fruktose schliessen.

d) Eine Probe des zuckerhaltigen Rückstandes wurde bei 100° getrocknet und die optische Aktivität in wässriger Lösung bestimmt.

$C = 0{,}646$ g. $l = 1$ $\alpha = +0{,}171°$ $[\alpha]_D^{20} = +26{,}4°$

Da der Zucker wegen der kleinen Menge zu wenig gereinigt werden konnte, zeigten weitere Bestimmungen z. T. abweichende Resultate. Stets aber war eine Rechtsdrehung festzustellen.

Prüfung auf Glycuronsäure. (Nach van der Haar).

Die trockene Bariumkarbonatmasse wurde mit Wasser ausgezogen. Das Filtrat versetzte man vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure, sodass kein Säureüberschuss vorhanden war. Es wurde wieder klar filtriert und das Filtrat im Vakuum zum Sirup eingedickt. Hierauf kochte man sofort mit 95%, dann mit 90% Alkohol aus und dampfte die klaren Lösungen wieder stark ein. Es blieb nur ein sehr geringer Rückstand. 1 cm³ dieser eingedickten Lösung wurde mit 1 cm³ 38% Salzsäure und 1 cm³ 1% alkoholischer Naphtoresorcinlösung 1 Minute gekocht. Es trat keine Färbung auf. Demnach ist Glycuronsäure abwesend.

[1]) vergl. Van der Haar. Bornträger, Berlin 1920.

Tormentillidin.

Das Aglycon des Tormentillins, im folgenden als Tormentillidin bezeichnet, stellt ein weisses, amorphes Pulver dar, das in konzentriertem Alkohol, Aceton, Eisessig leicht und in Essigaether, Aether, Chloroform, schwerlöslich ist. Alle Kristallisationsversuche aus obigen Lösungsmitteln, die man z. T. kombinierte, ergaben immer nur den amorphen Körper. Im Schmelzröhrchen erhitzt, beginnt die Substanz bei 202° braun zu werden und zusammenzusinken und gegen 210° unter Zersetzung zu schmelzen.

Acetylierung des Tormentillidins :

0,1 g. wurde mit 0,1 g. wasserfreiem Natriumacetat und 1 cm^3 Essigsäureanhydrid 2 Stunden unter Rückfluss gekocht und die Mischung hierauf in Wasser gegossen. Nach 12-stündigem Stehenlassen versuchte man das Produkt aus Alkohol kristallin zu erhalten. Alle in dieser Richtung unternommenen Versuche sowie auch solche mit anderen Lösungsmitteln (Aether, Essigaether, Aceton, Chloroform) führten immer wieder zu dem amorphen Körper.

Um zu erfahren, ob das Tormentol, dessen Identität mit dem Tormentillin fraglich ist, und das nach Goris und Vischniac kein Glycosid, sondern einen Ester darstellt, möglicherweise doch auch ein Glycosid ist, stellte man sich nochmals diesen Körper aus einem Kilo Tormentillwurzel nach der Vorschrift von Goris und Vischniac dar. Die Ausbeute war allerdings sehr gering; sie betrug nur einige Zentigramm. Die Substanz zeigte aus verdünntem Methylalkohol umkristallisiert sehr schön die Blaufärbung beim Erwärmen mit Schwefelsäure und zersetzte sich im Schmelzröhrchen erhitzt bei ca. 220°. Sie wurde 3 Stunden in kochender 5% Schwefelsäure hydrolysiert, letztere mit Bariumkarbonat entfernt und das Filtrat auf dem Wasserbade vollständig zur Trockene gebracht. Den mit wenig Wasser aufgenommenen gelblichen, sehr geringen Rückstand prüfte man auf Kohlenhydrate :

1) Fehlingsche Lösung wurde nach kurzem Kochen deutlich reduziert unter Ausscheidung von Kupferoxydul.

2) Bei der α-Naphtol-Schwefelsäureprobe entstand zunächst ein grasgrüner, dann ein violetter Ring. — Beim Umschütteln färbte sich die ganze Flüssigkeit kräftig violett.

3) Die Osazonprobe mit Phenylhydrazin fiel zweifelhaft aus.

Der Ausfall dieser Reaktionen macht es höchst wahrscheinlich, dass das Tormentol ebenfalls ein Glycosid ist. Ob es identisch ist mit dem Tormentillin oder nicht, lässt sich vorläufig nicht mit Sicherheit entscheiden. Eine weitere Bearbeitung dieser Frage lag nicht im Rahmen dieser Untersuchung.

III. Cortex Quercus.

A. STABILISIERTE DROGE.

Als Ausgangsmaterial diente frische Astrinde von Quercus robur. Die Aeste wurden möglichst rasch ins Laboratorium geschafft und mit rostfreien Messern entrindet. Die Rinde unterwarf man dem Stabilisationsprozess durch Alkoholdampf, wie dies bei Rhiz. Tormentillae näher beschrieben ist. (Vgl. pag. 11.) Nach der Stabilisation zeigte die Rinde auf der Innenseite ein hellbraunes Aussehen und war dadurch deutlich von der dunkler gefärbten Handelsdroge unterschieden.

1. Aufarbeitung nach der bei Semen Colae benutzten Methode.

Durch Perkolation der gepulverten, stabilisierten Droge mit Methylalkohol und Eindampfen des Perkolates im Vakuum, erhielt man einen schmutzig grün gefärbten klebrigen Rückstand. Dieser wurde in Wasser aufgenommen, vom Ungelösten abfiltriert, und das Filtrat mit Essigester ausgeschüttelt. Die Essigesterlösung lieferte nach Verdampfen des Lösungsmittels eine lackartige, stark gefärbte Masse, die keine Neigung zur Kristallisation zeigte.

In der Annahme, dass durch direkte Extraktion der Droge mit Methylalkohol Ballaststoffe mit ausgezogen werden, die bei der weiteren Aufarbeitung des Extraktes die Kristallisation von Gerbstoffen verhindern können, wurde in einem weiteren Versuch die stabilisierte Droge einer Vorextraktion mit Aether und Benzol, zwecks Entfernung solcher störender Beimengungen, unterzogen. Dementsprechend erschöpfte man das Drogenpulver durch Perkolation zunächst mit Aether und dann mit Benzol. Die nach dem Abdampfen der Lösungsmittel erhaltenen Rückstände betrugen 10 % der Droge. Aus der so vorgereinigten Droge stellte man hierauf durch Erschöpfen der Droge mit Methylalkohol und Eindampfen im Vakuum ein neues Trockenextrakt dar. Jedoch auch hier erhielt man bei der oben erwähnten Aufarbeitung durch Ausschütteln mit Essigester einen amorphen, lackartigen Rückstand ohne Neigung zur Kristallbildung.

Da trotz der erwähnten Vorextraktion immer noch stark gefärbte Extrakte erhalten wurden, ging man wie folgt vor : Es wurde frisches Astmaterial besorgt und die Rinde in möglichst grossen Stücken abgelöst. Nach dem Stabilisations- und Trocknungsprozess wurden an jedem Rindenstück die stark gefärbten äussern Partien mit einem rostfreien Messer abgekratzt. Nach dem Pulverisieren extrahierte man wieder aufeinanderfolgend mit Aether, Benzol und Methylalkohol. Die Extrakte und die Rückstände der Essigesterausschüttlung fielen nun etwas heller aus, ohne dass man jedoch in den entsprechenden Fraktionen eine kristalline Ausscheidung bemerken könnte.

Nachdem diese Methode auch hier zu keinem kristallisierbaren Körper geführt hatte, wurden weitere Versuche mit Blei- und Kochsalzfällung unternommen.

2. BLEIFAELLUNG.

Eine Probe des Methylalkoholextraktes wurde mit Wasser einige Zeit geschüttelt und dann vom Ungelösten abfiltriert. Einen Teil des Filtrates versetzte man mit Bleiacetat und den andern mit frisch gefälltem Bleihydroxyd. Zum Umsetzen der Bleigerbstoffniederschläge wurden bei je einer Probe Schwefelwasserstoff, bei der andern verdünnte Schwefelsäure verwendet. Die nach diesem Verfahren gewonnenen Substanzen waren alle amorph. Desgleichen führten die fraktionierten Fällungen mit Bleiacetat und Bleihydroxyd, wie sie bei Rhiz. Tormentillae versucht und beschrieben wurden, nicht zum Ziel. Auf die dahinzielenden zeitraubenden Versuche soll hier deshalb nicht näher eingetreten werden. Dieselbe Versuchsreihe wurde ausserdem unter Verwendung eines Wasserextraktes anstelle des Methylalkoholextraktes durchgeführt, ohne dass man jedoch zu anderen als amorphen Produkten gelangte.

3. KOCHSALZFAELLUNG.

600 g des stabilisierten Eichenrindenpulvers extrahierte man im Perkolator mit Aethylalkohol. Nach Abdestillieren des letzteren im Vakuum verblieben 55 g Trockenextrakt, das nach der bei Rhiz. Tormentillae (pag. 14) geschilderten Kochsalzfällungsmethode aufgearbeitet wurde. Das Filtrat der Kochsalzfällung schüttelte man, wie daselbst beschrieben, mit Essigester aus, dampfte letzteren ab und nahm den Rückstand mit wenig heissem Wasser auf. Nach einiger Zeit schieden sich reichlich Kristalle aus, die durch Umkristallisieren aus heissem Wasser unter Zusatz von Tierkohle leicht in Form von farblosen, kurzen Nadeln erhalten werden konnten. Die Ausbeute betrug 0,45 g, was 0,08%, bezogen auf stabilisierte Droge, entspricht.

EIGENSCHAFTEN.

Die Löslichkeitsverhältnisse sowie alle übrigen Eigenschaften dieses Körpers stimmten mit den für das Tormentillcatechin gemachten Beobachtungen überein. (Vergl. pag. 16.) Der Schmelzpunkt lag unscharf bei 175—178°.

ACETYLESTER.

0,2 g wurden wie bei Rhiz. Tormentillae beschrieben (pag. 17) acetyliert. Der Schmelzpunkt des Acetylesters lag bei 136—137°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Tormentillcatechinacetylester zeigte keine Depression.

B. HANDELSDROGE.

Das nach der Perkolationsmethode aus 1000 g Droge dargestellte und im Vakuum zur Trockene gebrachte Alkoholextrakt (150 g) zeigte eine tief rotbraune Farbe. Die Lösung in 2,5 l Wasser war sehr viscos und konnte nicht filtriert werden. Aus diesem Grunde setzte man nach 15-stündigem Stehen und öfterem Umschütteln ohne zu filtrieren einen Ueberschuss von Kochsalz zu. Der voluminöse Niederschlag setzte sich nach einigen Stunden gut ab, und die überstehende braunrot gefärbte Flüssigkeit konnte nach 8 Stunden leicht durch Filtration geklärt werden. Das Filtrat wurde nach der bei der stabilisierten Rinde beschriebenen Methode durch Ausschütteln mit Essigester weiter verarbeitet. Man erhielt dieselbe kristallisierte Substanz. Die Ausbeute war etwas geringer als bei der stabilisierten Droge : diese betrug 0,6 g = 0,06 %.

ACETYLESTER.

Zur Identifizierung wurde auch hier der Acetylester dargestellt. Der Schmelzpunkt und der Mischschmelzpunkt mit dem Tormentillcatechinacetylester lagen beide bei 136—137°.

In der von uns schon früher erwähnten Veröffentlichung von K. Freudenberg und Leonie Oehler [1]) (pag. 2 und 18) wird auch auf unsere vorläufige Mitteilung über das aus Eichenrinde isolierte Catechin [2]) Bezug genommen und daselbst vermerkt, dass die Autoren das von uns erwähnte Catechin in der Eichenrinde nicht auffinden konnten. Dagegen hätten sie etwas Ellagsäure und eine Spur Gallussäure beim Arbeiten nach der von uns angegebenen Methode nachgewiesen. Nierenstein und Mitarbeiter [3]) haben daraufhin in einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung über die Stereoisomerie der Catechine diesen Befund von Freudenberg und Oehler so interpretiert, als hätten diese Autoren mitgeteilt, das von uns aufgefundene Catechin sei nichts anderes als Ellagsäure. Diese Auslegung von Nierenstein und Price beruht auf einem Missverständnis, indem Freudenberg und Oehler lediglich erwähnen, dass sie kein Catechin, dafür aber Ellagsäure finden konnten.

Der negative Befund von Freudenberg und Oehler hat uns veranlasst, der Frage nach dem Vorkommen der Catechine in Eichenrinde weiter nachzugehen. Es wurden nochmals 2 verschiedene Handelsdrogen sowie eine stabilisierte Frischdroge beschafft. Bei der ersten Handelsdroge gelang es nicht, Catechin nachzuweisen, auch dann nicht, wenn der Rückstand, wie dies bei der Tormentillwurzel (vgl. pag. 18) geschildert wurde, nochmals mit Essigester gereinigt wurde.

---

[1]) loc. cit.
[2]) Pharm. Acta Helvet. N° 10, 189 (1929).
[3]) Briggs,Cooper, Hazleton, Nierenstein & Price. Journ. Amer. chem. Soc. 53, 1500 (1931).

Bei der zweiten Handelsdroge dagegen konnte auf diesem Wege wieder dasselbe Catechin isoliert werden, wie aus den beiden zuerst untersuchten Drogen. Die Ausbeute betrug 0,08 %. Die im Februar gesammelte und stabilisierte Rinde von 1400 g. Trockengewicht lieferte 220 g. Alkoholextrakt. Davon wurden 70 g. mit 1 l Wasser unter öfterem Umschütteln 15 Stunden stehen gelassen. Das Filtrat versetzte man mit 300 g. Kochsalz und filtrierte nach 5 Stunden ab. Das rotgefärbte Filtrat wurde mit Essigester 3-mal ausgeschüttelt und letzterer im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit etwa 10 cm^3 warmen Wasser aufgenommen. Nach einigen Stunden trat Kristallisation ein. Die Ausbeute betrug 1,8 g. = 0,4 %. Von den im ganzen 5 untersuchten Drogen konnte also in 4 Fällen dasselbe Catechin isoliert werden, sodass über das Vorkommen dieses Körpers in der Eichenrinde kein Zweifel mehr bestehen kann. Der Umstand, dass in einer Handelsdroge kein Catechin nachgewiesen werden konnte, deutet daraufhin, dass Freudenberg und Oehler eine ähnliche Droge vorgelegen haben muss, wie uns in diesem Falle. Weiterhin zeigt dieser Befund, dass das Catechin in der Eichenrinde beim Trocknen und Aufbewahren offenbar stark abnimmt, und dass der Gehalt in dieser Rinde an Catechin scheinbar mit den Jahreszeiten variiert. Die erste von uns verarbeitete Frischdroge, die einen Gehalt von 0,08 % aufwies, war im Juni, die zweite mit einem Gehalt von 0,4 % im Februar gesammelt worden. Es scheint demnach, dass die Eichenrinde zur Zeit der Winterruhe das Catechin in grösserer Menge speichert als im Februar und im Sommer.

Nachdem Freudenberg und Oehler nachgewiesen hatten, dass das aus Cola isolierte Catechin ein Gemisch von reichlich d-Catechin und etwas l-Epicatechin ist, schien es in Rücksicht auf die von uns festgestellte Identität des Catechins aus Eichenrinde mit dem Catechin aus Cola von Interesse, zu untersuchen, ob das erstere ein analoges Gemenge wie das letztere darstellt. Zu diesem Zwecke wurde das Eichenrindencatechin polarimetrisch untersucht.

1. Catechin aus Eichenrinde bei 100° getrocknet und in Wasser-Acetongemisch (1 : 1) gelöst.

$C = 5{,}4590$ g. $l = 1$ $\alpha = +0{,}75°$ $[\alpha]_D^{20} = +13{,}74°$

Die spezifische Drehung des d-Catechins beträgt + 17,1°.

Das Catechin der Eichenrinde besteht demnach aus 80,35 % d-Catechin.

2. Catechinacetylester :

Dieser wurde, wie bei dem Tormentillcatechinacetylester erwähnt, öfters umkristallisiert. Der Schmelzpunkt lag schliesslich bei 131—132°. Die Drehung wurde in Acetylentetrachlorid bestimmt.

$C = 2{,}3260$ g. $l = 1$ $\alpha = 0.878°$ $[\alpha]_D^{20} = +37{,}74°$ (statt + 40,6°).

Der Acetylester des Eichenrindencatechins besteht demnach zu 94,3 % aus d-Catechinpentacetylester.

Diese Resultate stimmen gut mit denjenigen für das Catechin aus Rhiz. Tormentillae gefundenen überein (vgl. pag. 19). Das von Freudenberg und Oehler in der Cola gefundene l-Epicatechin konnte hier wie bei dem Catechin aus Tormentillwurzel auch nicht gefunden werden. Falls es in nennenswerten Mengen vorhanden wäre, müsste die alkoholische Lösung optische Aktivität zeigen, was jedoch nicht der Fall war.

IV. Untersuchung anderer gerbstoffführender Drogen.

Nachdem bei der Untersuchung von Rhiz. Tormentillae und Cort. Quercus nach der Kochsalzmethode d-Catechin gefunden worden war, schien es angezeigt, auch andere Gerbstoffdrogen in dieser Richtung zu prüfen. Die Aufarbeitung der einzelnen Drogen geschah in derselben Weise, wie dies für Rhiz. Tormentillae und Cort. Quercus beschrieben worden ist, d. h. man stellte sich jeweilen ein im Vakuum eingedampftes Alkoholtrockenextrakt dar, dessen wässrige Lösung durch Fällung mit Kochsalz zerlegt und durch Ausschütteln mit Essigester in der früher beschriebenen Weise gereinigt wurde.

1. RADIX RATANHIAE.

500 g. der Handelsdroge lieferten 150 g. Alkoholextrakt. Nach der Kochsalzfällung zeigte das Filtrat eine dunkelgelbe Farbe. Der Essigester war nur noch schwach gelb gefärbt, und der davon in Wasser aufgenommene Rückstand zeigte auch nach vielen Tagen keine Kristallbildung.

2. Rhizoma Bistortae.

2000 g. der Handelsdroge ergaben 320 g. dunkelrot gefärbtes Alkoholextrakt. 200 g. davon wurden in viel Wasser gelöst und von dem geringen unlöslichen Anteil abfiltriert. Die wässrige Lösung wies ungefähr die gleich starke Rotfärbung wie bei Rhiz. Tormentillae auf. Durch die Zugabe von Kochsalz entstand nur eine geringe Fällung, die auf dem Filter als harzige, dunkelrotbraune Masse zurückblieb. Die Essigesterausschüttlung des Filtrates war stark rot gefärbt. In dem mit Wasser aufgenommenen Essigesterrückstand wurde auch nach vieltägigem Eindunstenlassen (z. T. im Exsiccator), keine Kristallisation bemerkt. Man verdünnte dann den dicken Sirup wieder mit Wasser und schüttelte zuerst mit Aether und hierauf mit Essigaether aus. Der Aetherrückstand war braungrün gefärbt. Die beiden Rückstände zeigten in Wasser gelöst keine Abscheidung. Um zu helleren Lösungen zu gelangen, versetzte man eine Probe des in Wasser gelösten Rückstandes mit einer 25 % Kochsalzlösung. Es trat ein brauner Niederschlag auf. Das Filtrat davon war nun etwas aufgehellt, ohne

dass man jedoch in den erneuten Essigesterausschüttlungen zu einem kristallisierten Körper gelangte.

3. CORTEX CHINAE.

500 g. der Handelsdroge ergaben 100 g. Alkoholextrakt. Auch hier war nach der Kochsalzfällung wie bei Radix Ratanhiae das Filtrat nur noch schwach gelb gefärbt. Die Kristallisationsversuche waren ohne Erfolg.

4. Kino.

100 g. pulverisiertes Kino wurden in 1000 cm^3 Wasser heiss gelöst. Nach dem Abfiltrieren fällte man mit Kochsalz. Die Lösung liess sich dadurch nicht viel aufhellen. Der Essigester war heller rot gefärbt als die wässrige Lösung. Auch hier gelang keine Kristallisation.

5. CORTEX GRANATI.

Die frisch von den Aesten gelöste Rinde *) wurde dem bei Rhiz. Tormentillae beschriebenen Stabilisationsverfahren unterworfen. Die Aufarbeitung des grünbraunen Alkoholextraktes führte zu keinem Erfolg.

6. THEA VIRIDIS.

500 g. des im Handel befindlichen günen Tees wurden pulverisiert und mit Alkohol extrahiert. Man erhielt 45 g. Alkoholextrakt. Die schmutzig grün gefärbte, wässrige Lösung des Extraktes zeigte nach der Kochsalzfällung eine orangegelbe Farbe. Aus dem in Wasser aufgenommenen Essigesterrückstand schieden sich beim Eindunstenlassen im Exsiccator feine, nadelförmige Kristalle aus. Diese konnten aus heissem Wasser umkristallisiert werden. Die Ausbeute betrug 0,15 g. = 0,03 %. Die kurzen, schlanken Nadeln schmolzen unscharf bei etwa 208—210°. Die wässrige Lösung färbte Eisenchlorid grün.

Acetylester : 0,15 g. Substanz kochte man mit 0,15 g. entwässertem Natriumacetat und 1,5 cm^3 Essigsäureanhydrid 1 Stunde unter Rückfluss; hierauf wurde in Wasser gegossen und nach 12 Stunden abfiltriert. Der Rückstand kristallisierte aus 95 % Alkohol. Die feinen, kurzen Nädelchen des Acetylesters zeigten den Schmelzpunkt von 190°.

Michiyo Tsujimura [1]) hat aus grünem Tee ein « Teecatechin » vom Schmelzpunkt 237—238° und der Zusammensetzung $C_{15}H_{14}O_6$

*) An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Senn, Direktor des hiesigen botanischen Gartens, meinen verbindlichsten Dank aussprechen für die Ueberlassung frischen Materials.

[1]) Chemisches Z. Bl. N° 8, 1015 (1929).

isoliert, das einen Pentacetylester vom Schmelzpunkt 151—152° gibt und das er als Stereoisomeres des Catechins betrachtet. In einer späteren Arbeit [1]) berichtet derselbe Autor über ein von ihm aus grünem Tee gewonnenes Teetannin, das wahrscheinlich ein Gallussäureester des Teecatechins ist. Da der von mir wie vorstehend geschildert aus derselben Droge kristallisierte Gerbstoff nur in kleiner Menge zur Verfügung stand, war es nicht möglich festzustellen, ob derselbe mit dem « Teecatechin » von Tsujimura identisch ist. Sein Schmelzpunkt sowie derjenige des Acetylesters deuten auf eine Verschiedenheit der beiden Körper hin. Beide Schmelzpunkte lassen vermuten, dass es sich um d, l-Catechin handelt.

[1]) Chemisches Z. Bl. N° 21, 3032 (1930).

Experimenteller Teil.

ZWEITER TEIL.

Beiträge zur Kenntnis des Catechins aus Cola.

I. Quantitative Bestimmung der Acetylgruppen im Acetylester vom Schmelzpunkt 136-137°.

a) Nach der Methode von Wenzel.

Dieses Verfahren beruht auf der Verseifung der Acetylprodukte mittels verdünnter Schwefelsäure und Abdestillieren der gebildeten Essigsäure, die titrimetrisch bestimmt wird.

1. Substanz 0,2616 g. n/10 KOH 40 cm^3
   n/10 HCL 15,8 »
   Gebundene n/10 KOH 24,20 »
   Gefunden : CH^3COO 55,5 %

2. Substanz 0,2706 g.
   Gebundene KOH 27,2 cm^3
   Gefunden : CH^3COO 60,3 %

3. Substanz 0,2112 g.
   Gebundene KOH 19,3 cm^3
   Gefunden : CH^3COO 54,83 %

4. Substanz 0,2734 g.
   Gebundene KOH 27,2 cm^3
   Gefunden : CH^3COO 59,69 %

5. Substanz 0,2262 g.
   Gebundene KOH 22,35 cm^3
   Gefunden : CH^3COO 59,28 %
   Berechnet für $C_{20}H_{14}O_2$ $(OOCCH_3)_6$ 55,31 %
   » » $C_{20}H_{13}O$ $(OOCCH_3)_7$ 60,56 %

Wie ersichtlich, stimmt die Mehrzahl der gefundenen Resultate mit dem berechneten Wert für 7 Acetylgruppen überein.

b) Nach der Methode von Freudenberg [1]).

Das Verfahren beruht auf der Umesterung der Acetylverbindung in alkoholischer Lösung durch p-Toluolsulfosäure und Titration des abdestillierten Essigesters nach vorausgegangener Verseifung. Die Ausführung erfolgte in dem von Freudenberg zu diesem Zwecke konstruierten Apparat. Dieser besteht im Wesentlichen aus 2 kleinen Rundkolben a und b. In Kolben a wird 0,3—0,4 g. Substanz gebracht, in 30 cm³ absolutem Alkohol gelöst und 5 g. p-Toluolsulfosäure (Kahlbaum) zugegeben. Der Kolben wird mit einem Gummistopfen, durch dessen Bohrung ein Tropftrichter führt, verschlossen. In Kolben b bringt man 10 cm³ absoluten Alkohol, stellt die Verbindung mit a her und setzt den im Destillationshals von a angebrachten kleinen Rückflusskühler in Betrieb. Der Kolben a wird hierauf 10 Minuten in heisses Wasser getaucht, der Kolben b mit Wasser gekühlt ; darauf wird bei entleertem Kühler der Kolbeninhalt abdestilliert, nach erfolgter Destillation aus dem Tropftrichter Alkohol zugegeben und erneut abdestilliert. Die angegebenen Zeiten der Verseifung und Destillation sowie die Badtemperaturen müssen genau innegehalten werden. Nach Beendigung der Destillation werden durch das Ansatzrohr (zugleich Rückflusskühler) des Kolbens b 30 cm³ n/5 Natronlauge zugegeben, das kalte Bad dieses Kolbens durch ein heisses ersetzt und dieses 10 Minuten im Sieden erhalten. Nach Entfernung des Heizbades und Erkalten des Kolbens b wird der Kolbeninhalt mit 30 cm³ Wasser versetzt, die Verbindung mit a gelöst und in Kolben b mit n/5 Schwefelsäure gegen Phenolphtalein titriert.

1. Subst. 0,3288 g.		2. Subst. 0,3214 g.	
n/5 NaOH	29,13 cm³	n/5 NaOH	29,13 cm³
n/5 H_2SO_4	12,81 cm³	n/5 H_2SO_4	13,19 cm³
Gebundene n/5 NaOH	16,32 cm³	Gebundene n/5 NaOH	15,94 cm³
Gefunden : CH_3COO	59,57%	Gefunden : CH_3COO	59,52%

Die beiden wenig voneinander abweichenden Werte dieser zwei letzten Versuche lassen also auf das Vorhandensein eines Heptaacetylesters schliessen.

II. Darstellung der Methyläther.

Es wurde hierzu nach der Methode von Kostanecki und Tambor [2]) vorgegangen.

1. Hexamethylaether.

In einem grossen Kolben löste man 30 g. Catechin in 150 cm³ Alkohol auf und setzte zu der erkalteten Lösung 33 cm³ Dimethyl-

[1]) Liebigs Annalen 433, 230 (1923).
[2])Berichte 35, 1868 (1902).

sulfat und 20 g. Kalihydrat, gelöst in 18 cm³ Wasser hinzu. Alsdann trug man noch einmal dieselbe Menge Dimethylsulfat und Kalilauge ein. Es trat bald energische Reaktion ein, die schnell nachliess. Nach einiger Zeit wurde mit Wasser bis zur bleibenden Trübung versetzt und in viel Wasser gegossen. Die milchig aussehende Lösung wurde ausgeaethert. Nach dem Verdunsten des Aethers nahm man den sirupösen Rückstand in 150 cm³ Alkohol auf und wiederholte den Methylierungsprozess nochmals. Den schwach rot gefärbten sirupartigen Aetherrückstand stellte man auf Eis. Nach kurzer Zeit trat darin Kristallisation ein. Der Kristallbrei wurde mit Wasser durchgerührt und scharf abgenutscht. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 95% Alkohol erhielt man farblose, feine Nädelchen. Die Ausbeute betrug 9,6 g. = 32%.

Der so dargestellte Methylaether zeigte den Schmelzpunkt von 96—97°. Eine Probe wurde noch ein drittes Mal methyliert. Der Schmelzpunkt des erhaltenen Produktes erfuhr jedoch dadurch keine Aenderung.

Methoxylbestimmung nach der Methode von Zeisel.

0,1606 g. Methylaether löste man in 3 cm³ Essigsäureanhydrid und versetzte diese Lösung im Kochkölbchen mit 10 cm³ frisch über Phosphor destillierter Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,72 und erhitzte in Glycerinbad 3 Stunden lang auf 125-130°. In der mit alkoholischer Silbernitratlösung beschickten Vorlage trat bald die Ausscheidung von Silberjodid ein. Dieses wurde abgenutscht, getrocknet und zur Wägung gebracht.

I. Methylaether		0,1606 g.
Ag J		0,4954 g.
Gefunden :	(OCH_3)	40,7%
II. Methylaether		0,2120 g.
Ag J		0,6266 g.
Gefunden :	(OCH_3)	39,01%
Berechnet für $C_{20}H_{14}O_2$	$(OCH_3)_6$	39,4%

Wie aus diesen Resultaten ersichtlich ist, gelangt man durch erschöpfendes Methylieren mit Dimethylsulfat zu einem Hexamethylaether vom Schmelzpunkt 96—97°.

2. Pentamethylaether.

10 g. Catechin methylierte man nach der oben beschriebenen Methode, mit dem Unterschied, dass die Methylierung nur einmal ausgeführt wurde. Nach dem Verlauf der Reaktion liess man noch etwa 5 Minuten stehen und verdünnte dann mit viel Wasser, worauf ausgeaethert wurde. Der dickflüssige Aetherrückstand wurde auf Eis gestellt. Es trat auch hier nach einiger Zeit Kristallbildung ein.

Man versetzte mit Wasser, nutschte ab und erhielt durch Umkristallisieren aus 95% Alkohol wohlausgebildete, grobe, farblose Nadeln. Die Ausbeute betrug 3,2 g. = 32%.

Dieser Methylaether zeigte den Schmelzpunkt von 144—145°.

Methoxylbestimmung im Pentamethylaether.

I. Methylaether	0,1260 g.
Ag J	0,3160 g.
Gefunden : (CH_3O)	33,1%
II. Methylaether	0,2030 g.
Ag J	0,5126 g.
Gefunden : (CH_3O)	33,33%
Berechnet für $C_{20}H_{15}O_3$ $(OCH_3)_5$	33,92%

Die einmalige Methylierung ergibt somit einen Pentamethylaether vom Schmelzpunkt 144—145°.

3. Acethylierung der Methylaether.

a) Zur Acetylierung wurden 0,5 g. Hexamethylaether mit 0,5 g. geschmolzenem Natriumacetat und 5 cm³ Essigsäureanhydrid 2 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Beim Eingiessen der Lösung in Wasser schieden sich bald weisse Flocken ab, die nach Umkristallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt von 96—97° zeigten. Der Hexamethylaether liess sich also nicht acetylieren.

b) 0,2 g. Pentamethylaether acetylierte man nach der oben angegebenen Methode. Beim Eingiessen des Reaktionsproduktes in Wasser schied sich eine leimartige Masse ab. Nach 12-stündigem Stehenlassen wurde die Kristallisation aus 95% Alkohol versucht. Die Kristallisationsversuche misslangen zunächst. Ebenso kam man nur zu amorphen Produkten, wenn der Körper in Aether, Essigaether, Aceton, Xylol, Toluol, Benzol oder Chloroform gelöst wurde.

Erst durch folgende Kombination gelang es den Körper kristallin zu erhalten : Das Reaktionsprodukt wurde in absolutem Alkohol warm gelöst und einige Tropfen Ligroin zugegeben. Beim Erkalten zeigten sich bald kurze Nädelchen, die durch Umkristallisieren aus absolutem Alkohol unter Ligroinzusatz gereinigt werden konnten. Der Schmelzpunkt lag bei 136—137°. Die Ausbeute betrug 0,3 g.

Quantitative Bestimmung der Acetylgruppen in dem Pentamethylacetylester.

I. 0,1088 g. Substanz wurden eine Stunde am Rückflusskühler mit 20 cm³ weingeistiger n/10 Kalilauge gekocht und nach dem Erkalten mit n/10 Salzsäure die Lauge zurücktitriert.

	n/10 KOH	18,8 cm³
	n/10 HCL	15,71 cm³
Gebundene	n/10 KOH	3,9 cm³
Gefunden: (CH_3COO) =		17,04%

II. Substanz 0,2022 g.

n/10 KOH 18,80 cm³
n/10 HCL 13,30 cm³
Gebundene n/10 KOH 5,50 cm³
Gefunden: (CH_3COO) = 16,22%

Berechnet für $C_{20}H_{14}O_2\ (OCH_3)_5\ (COOCH_3)$ = 11,8%
» » $C_{20}H_{13}O\ (OCH_3)_5\ (COOCH_3)_2$ = 21,7%

III. Acetylbestimmung nach der Methode von Freudenberg [1]).

Substanz 0,1102 g.

n/5 NaOH 29,52 cm³
n/5 H_2SO_4 27,88 cm³
Gebundene n/5 NaOH 1,64 cm
Gefunden: (CH_3COO) = 17,86%

Zur Kontrolle erhitze man den Pentamethylaether in gleicher Weise mit alkoholischer Kalilauge. Eine Verseifung trat dabei nicht ein.

Die oben erhaltenen Werte liegen zwischen den für einen Mono- und einen Diacetylester beanspruchten Werten.

III. Untersuchung auf doppelte Bindungen.

1. Man löste zunächst wenig Catechin in einer 5% Natriumkarbonatlösung. Dazu wurde 1 Tropfen einer 1‰ Kaliumpermanganatlösung gegeben, der sofort entfärbt wurde.

2. Von dem Hexamethylaether wurde etwas in wasserfreiem Aceton gelöst und mit einer schwachen Lösung von Kaliumpermanganat in wasserfreiem Aceton versetzt. Es trat keine Entfärbung auf.

3. Eine kleine Menge Acetylester löste man in Eisessig und tropfte zu dieser Lösung eine solche von Brom in Eisessig. Auch hier konnte keine Entfärbung festgestellt werden.

IV. Abbau des Catechins mit Alkalien.

1. Ein Teil Catechin und 3 Teile Kaliumhydroxyd wurden eine Stunde bei 180—200° im Nickeltigel geschmolzen. Die schwarzbraune Schmelze löste man in Wasser. Nach dem Ansäuern und wieder Alkalischmachen mit Soda wurde mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether verdunstete ohne einen Rückstand zu hinterlassen. Ebenso verblieb kein Rückstand als man die Sodalösung ansäuerte und ausaetherte.

---

[1]) loc. cit.

2. 0,5 g. Catechin wurden bei 100° in ein Gemisch von 8 g. Kaliumhydroxyd und 3 g Wasser eingetragen, rasch auf 250° erhitzt und einige Minuten bei dieser Temperatur gelassen. Die Aetherausschüttelungen aus der angesäuerten und mit Soda wieder alkalisch gemachten Schmelze, sowie aus der hierauf angesäuerten Lösung hinterliessen nur sehr geringe, stark dunkel gefärbte Rückstände. Durch Kochen mit Entfärbungskohle konnten diese nicht viel heller erhalten werden. Es gelang nicht, diese Rückstände kristallin zu erhalten.

3. 0,5 g. Catechin trug man in 20 cm^3 kalte, 30% Kalilauge ein und liess an der Luft in einer offenen Schale unter öfterem Umrühren 24 Stunden stehen. Schon nach kurzer Zeit trat eine dunkelbraune Färbung der Lösung auf. Nach der erwähnten Zeit säuerte man mit Salzsäure an und aetherte aus. Die Aetherausschüttlung war schwach braun gefärbt. Mit einer gesättigten Natriumbikarbonatlösung wurden dem Aether die sauren Bestandteile entzogen. Der Aether hinterliess hierauf beim Verdunsten nur einen geringen dunklen Rückstand. Die Natriumbicarbonatlösung wurde wieder sauer gemacht und erneut ausgeaethert. Auch hier blieben nach dem Abdunsten des Lösungsmittels nur geringe Spuren zurück.

4. 2 g. Catechin kochte man 1½ Stunden mit 50 g. 20% Kalilauge unter Rückfluss. Nach dem Ansäuern und Alkalischmachen mit Soda wurde ausgeäthert. Der spärliche Aetherrückstand zeigte folgende Reaktionen: Die alkoholische Lösung gab mit Eisenchlorid eine Blaufärbung. Ein mit Salzsäure befeuchteter Fichtenspan wurde durch die Lösung intensiv dunkelrot gefärbt. Ammoniakalische Silbernitratlösung wurde reduziert.

Von der sauren Aetherausschüttlung blieben nach dem Verdunsten wiederum nur Spuren zurück.

5. Kalischmelze nach H. Hlasiwetz und L. Pfaundler [1]).

Die von diesen Autoren beim Maclurin angewandte Schmelze führte auch beim Catechin zu einem teilweisen Erfolg.

2 g. Catechin wurden mit einer Lösung von 6 g Kaliumhydrat in einer Nickelschale kochend eingedampft und soweit eingeengt, bis die Masse eben anfing, breiig zu werden. Hierauf wurde wieder Wasser zugefügt, mit Schwefelsäure bis zur entschieden sauren Reaktion versetzt und das Ganze auf dem Wasserbade abgedampft. Den Salzrückstand zog man mit Alkohol aus. Nach Verdunsten des letzteren löste man den Rückstand in Wasser und fällte die Lösung mit Bleizucker. Das Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff entbleit, etwas eingeengt und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherrückstand konnte aus heissem Wasser kristallisiert erhalten werden. Durch Umkristallisieren unter Kohlezusatz erhielt man kristalline Plättchen, die bei

[1]) Ueber das Morin und die Moringerbsäure. L. Annalen 127, 351 (1863).

219° schmolzen. Ein Mischschmelzpunkt mit Phloroglucin zeigte keine Depression.

Nach Schmelzpunkt und Reaktionen handelt es sich also um Phloroglucin.

Der mit Bleizucker erhaltene Niederschlag wurde mit warmem Wasser aufgeschwemmt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Das bleifreie Filtrat säuerte man mit Salzsäure an. Es entstand ein reichlicher, flockiger Niederschlag, der sich in Aether überschütteln liess. Der Aether liess nach dem Abdunsten einen dunkelbraunen, schmierigen Lack zurück. Dieser wurde mit Wasser und Kohle ausgekocht, ohne aber dadurch zu einem heller gefärbten Produkt zu gelangen. Ebenso erfolglos waren das Auskochen mit Alkohol und mit Aceton. Es wurde dann der Lack getrocknet und damit Sublimationsversuche auf dem Objektträger ausgeführt. Man erhielt jedoch kein Sublimat.

6. Mit verdünnter Natronlauge. Die erfolgreichen Abbauversuche von Anthocyanen mit verdünnten Alkalien durch Karrer [1]), legte den Gedanken nahe, dieselben auch auf das Catechin zu übertragen.

5 g. Catechin wurden in 75 g. 10% Natronlauge gelöst. Die Lösung kochte man 2 Stunden unter Rückfluss und leitete Wasserstoff durch. Die Farbe der Lösung war zuerst rotbraun und verfärbte sich bald in schmutzig grün. Nachdem man im Wasserstoffstrom erkalten gelassen hatte, wurde die mit Salzsäure angesäuerte Lösung ausgeaethert. Die Emulsionsbildung liess sich durch Kochsalzzugabe und einige Tropfen Alkohol verhindern. Der Aether war rot gefärbt. Mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung wurden dem Aether die sauren Anteile entzogen. Der Aether hinterliess einen dunkelbraunen Rückstand, der die Fichtenspanreaktion auf Phloroglucin zeigte.

Die Natriumbicarbonatlösung ergab mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert einen braunen, flockigen Niederschlag, der in Aether übergeschüttelt wurde. Der Aether hinterliess nach dem Verdunsten einen braunen Rückstand. Durch Auskochen mit Wasser und Kohle erzielte man keine wesentliche Aufhellung. Nach längerem Stehenlassen schieden sich in der braunen Lösung schwarze, huminartig aussehende Teilchen ab.

7. 3 g. Catechin kochte man 3 Stunden mit einer Lösung von 10 g. Bariumhydrat in 100 cm^3 Wasser unter gleichzeitigem Durchleiten von Wasserstoff. Die Lösung war anfänglich auch rotbraun gefärbt, jedoch weniger intensiv als bei der Verwendung von Natronlauge. Die Farbe ging dann auch in grünbraun über. Die Lösung

[1]) Karrer und Widmer: Ueber die Konstitution einiger Anthocyanide. Helv. Chim. Acta Vol. X Fasc. pr. pag. 5 (1926).

wurde im Wasserstoffstrom erkalten gelassen. Die weitere Behandlung mit Natriumbikarbonat war die nämliche, wie sie in Versuch N° 6 oben geschildert wurde. Die angesäuerte und ausgeaetherte Natriumbicarbonatlösung hinterliess einen etwas heller aussehenden Aetherrückstand als in Versuch No 6. Es gelang aber auch hier nicht, zu kristallinen Körpern zu gelangen.

8. 2 g. Catechinhexamethylaether wurden mit 6 g. Kalihydrat und 2 g. Wasser in einem Nickeltiegel zu einem Brei eingedampft. Mit fortschreitendem Eindampfen verfärbte sich die Schmelze von farblos zu braun. Die Schmelze wurde dann in Wasser gegossen; dabei trat eine Trübung ein und nach einiger Zeit schieden sich dunkel gefärbte Teilchen ab. Die alkalische Lösung aetherte man aus. Der Aetherrückstand hinterliess eine braune Masse, die wohl zum grössten Teil aus unverändertem Ausgangsmaterial bestand. Der Körper konnte allerdings nicht mehr kristallin erhalten werden.

Die wässrige alkalische Lösung der Schmelze war nach dem Ausaethern zu einer klaren, braunen Flüssigkeit geworden. Durch Ansäuern mit Salzsäure entstand eine starke Ausscheidung, die in Aether übergeschüttelt wurde. Der Aether wurde mit Natriumbikarbonatlösung behandelt und diese nach dem Ansäuern neuerdings mit Aether ausgezogen. Die aetherische Lösung hinterliess nach dem Verdampfen eine braune, schmierige Masse. Durch Behandeln mit Wasser und Kohle erreichte man keine Aufhellung. Ebenso lieferten Extraktionen des Rückstandes mit Alkohol und Aceton und Eindunstenlassen der Lösungsmittel immer nur dieselben lackartigen, dunklen Massen. Es wurde dann der Aetherrückstand mit verdünnter Natronlauge versetzt und der gebildete voluminöse Niederschlag abgenutscht. Der Rückstand wurde in Wasser aufgeschwemmt und der Aetherextraktion unterzogen. Auch dadurch gelangte man nur zu den oben erwähnten amorphen Massen.

9. 1 g. Hexamethylaether wurde mit 40 g. 10% Natronlauge versetzt und in Wasserstoffatmosphäre 2 Stunden gekocht. Die Substanz schwamm ungelöst obenauf und ballte sich zusammen. Die Lauge und die Substanz zeigten keine Verfärbung. Nach 2 Stunden Kochzeit wurde die Konzentration der Lauge auf 20% erhöht. Als nach weiteren 2 Stunden noch keine Veränderung zu bemerken war, erhöhte man die Laugenkonzentration auf 30 %. Allmählich trat nun eine schwache Bräunung der Lauge auf. Die Konzentration wurde nun sukzessive alle 2 Stunden um 5% erhöht, bis man zu einer Laugenkonzentration von 60% gelangte. Der grösste Teil der Substanz war jedoch auch jetzt noch ungelöst geblieben. Es wurde nun 24 Stunden mit der 60% Lauge gekocht, ohne dass dabei der Methylaether in Lösung ging. Hierauf dampfte man die Lauge mit der ungelösten Substanz in einem Nickeltiegel zu einem dicken Brei ein. Die weitere Behandlung war dieselbe wie vorgehend in Versuch No 8 beschrieben wurde. Auch hier erhielt man die nämlichen dun-

keln Massen, aus denen kein kristallisierbares Produkt erhalten werden konnte.

10. Da der Methylaether in der wässrigen Lauge sehr schwer angegriffen wird, wählte man zu diesem Versuch alkoholische Kalilauge.

0,5 g. Catechinhexamethylaether wurden in 10 g. 50% weingeistiger Kalilauge auf dem Wasserbade in einer Wasserstoffatmosphäre gekocht. Es trat sofort eine klare, farblose Lösung ein, die erst nach etwa 3 Stunden Kochens eine schwache Braunfärbung zeigte. Nach 10 Stunden Kochzeit trat beim Verdünnen einer Probe mit Wasser immer noch eine Trübung auf. Dessen ungeachtet wurde mit Wasser verdünnt. Es schied sich ein rotbraun gefärbter Niederschlag ab, der sich nach Umkristallisieren aus Alkohol als der unveränderte Hexamethylaether erwies. Die Ausbeute betrug 0,42 g. Die mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerte Lösung wurde gleichwohl ausgeaethert und der Aether weiter mit Natriumbicarbonatlösung behandelt. Man erhielt jedoch nur dunkle, schmierige Massen.

11. Dieser Versuch wurde ähnlich ausgeführt, wie der Versuch No 10, jedoch erhöhte man die Kochzeit von 10 auf 20 Stunden. Auch dabei erhielt man wieder grösstenteils den unveränderten Methylaether zurück.

V. Oxydation mit Chromsäure.

1. 2 g. Pentamethylaether wurden in 20 cm^3 Eisessig gelöst und dazu Chromsäure gegeben, bis die anfänglich grüne Farbe verschwand. Hierauf kochte man 2 Stunden auf freier Flamme unter Rückfluss. Nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum nahm man den Rückstand in Wasser auf und schüttelte mit Aether aus. Der Aether hinterliess nur eine geringe Menge eines braunen Rückstandes. — Die wässrige, ausgeaetherte Lösung wurde auf dem Wasserbad unter Ammoniakzugabe zur Trockene gebracht. Das gebildete Chromihydroxyd kochte man mit Alkohol aus und filtrierte ab. Der Alkohol hinterliess beim Eindunsten im Vakuumexsiccator einen braunen amorphen Rückstand, der in Wasser mit gelber Farbe löslich war. Beim Eindunsten der wässrigen Lösung schieden sich einige feine Kristallnädelchen in einer lackartigen Masse aus. Der Versuch wurde daraufhin mit 10 g. Pentamethylaether wiederholt. Die erwähnten Kristallbildungen waren aber in so kleiner Menge vorhanden, dass an ein Isolieren derselben nicht zu denken war.

2. 1,5 g. Pentamethylaether löste man in 20 cm^3 Eisessig und gab, wie im vorigen Versuch beschrieben, Chromsäure zu. Um möglicherweise die Ausbeute zu verbessern, kochte man in diesem Versuch 2 Stunden auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten und Neu-

tralisieren der Lösung mit Natriumbikarbonat wurde diese mit Aether ausgeschüttelt. Den Aetherrückstand nahm man in Wasser auf. Beim Eindunstenlassen im Exsiccator zeigten sich auch hier wiederum in geringer Menge die oben erwähnten Kristallnädelchen.

VI. Abbauversuche mit Wasserstoffsuperoxyd.

a) Mit Perhydrol in Eisessig.

1. 2 g. Catechin wurden in 30 cm³ Eisessig gelöst und 10 cm³ Perhydrol zugegeben. Die Lösung blieb nach Anwärmen ohne weitere Wärmezufuhr im Kochen. Von Zeit zu Zeit gab man durch das Rohr des Rückflusskühlers erneut Perhydrol in Mengen von je 5 cm³ zu, bis im Kolben eine Gesamtmenge von 70 cm³ vorhanden war. Die Farbe der Lösung änderte von tief braun zu hell gelb. Nach etwa 6 Stunden hörte die Reaktion auf. Die Lösung wurde noch 12 Stunden stehen gelassen und dann im Vakuum zur Trockene gebracht. Der geringe braune Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherrückstand war sowohl in Wasser wie in Alkohol löslich. In beiden Lösungsmitteln konnte beim Eindunstenlassen keine Kristallisation bemerkt werden. Es hinterblieb ein brauner sirupartiger Rückstand von saurer Reaktion.

2. 1 g. Catechin trug man in 20 cm³ Eisessig ein und gab 30 cm³ Perhydrol dazu. Dann kochte man 2 Stunden am Rückflusskühler auf freier Flamme. Nach ¾ Stunden war die Lösung wasserhell geworden. Nach dem Eindampfen im Vakuum hinterblieb ein hellgelber, klebriger Rückstand, der in Wasser aufgenommen und im Vakuumexsiccator eindunsten gelassen wurde. In der braunen, harzartigen Masse waren unter dem Mikroskop spärlich zerstreut Kristallnädelchen, Drusen und kurze Prismen zu bemerken.

3. In diesem dritten Versuche dehnte man die Kochzeit auf 4 Stunden aus und verfuhr im übrigen wie in Versuch No 2. Beim Eindunsten der wässrigen Lösung erhielt man wiederum die nämlichen Kristallbildungen. Eine bessere Ausbeute konnte indessen nicht festgestellt werden. Der dicke Sirup, in welchem die kristallinen Abscheidungen lagen, wurde in einer Schale mit Aether ausgezogen. Der in Wasser aufgenommene Aetherrückstand hinterliess auch wieder zum grössten Teil eine amorphe Masse, in der nur spärlich die Kriställchen zerstreut lagen.

4. Die bei den oben geschilderten Oxydationsversuchen mit Perhydrol erhaltenen geringen Ausbeuten an festen Rückständen, legten den Gedanken nahe, dass dabei reichlich flüchtige Oxydationsprodukte entstehen. Um diese, wenn möglich, zu fassen, ging man folgendermassen vor: 6 g. Catechin löste man in 100 cm³ Eisessig, gab

150 cm³ Perhydrol hinzu und kochte 8 Stunden auf freier Flamme. Beim Eindampfen der hellen Lösung im Vakuum wurde nun das Destillat in eisgekühlter Vorlage aufgefangen. Der Trockenrückstand im Vakuumtopf wog 3,5 g. Dieser wurde in Wasser aufgenommen und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das erhaltene Destillat reagierte schwach sauer und wurde mit n/10 Natronlauge neutralisiert. In der eingeengten Lösung kam es auch nach 4-tägigem Stehenlassen zu keiner Kristallbildung.

Das essigsaure Vakuumdestillat neutralisierte man ebenfalls mit n/10 Natronlauge. Der Rückstand der eingedampften Lösung bestand nur aus Natriumacetat.

5. 0,3 g. Hexamethylaether brachte man unter Erwärmen mit 5 cm³ Eisessig in Lösung und setzte dann 10 cm³ Perhydrol zu. Es erfolgte dadurch eine milchig aussehende Trübung, die sich beim Kochen auf freier Flamme löste. Die Farbe der Lösung ging allmählich von orange in hellgelb über. Nach 1 Stunde Kochzeit war die Lösung wasserhell geworden. Nach dem Abdampfen im Vakuum nahm man den Rückstand in warmem Wasser auf und liess ihn im Exsiccator eindunsten. Es traten auch hier keine kristallinen Ausscheidungen auf.

b) Mit Perhydrol ohne Eisessig.

0,5 g. Catechin gab man in 15 cm³ Perhydrol und kochte 6 Stunden auf freier Flamme unter Rückfluss. Es trat allmählich Aufhellung der anfänglich braunen Lösung ein, bis diese wasserhell war. Der Verdampfungsrückstand im Vakuumtopf stellt ein weisses Pulver dar, das in Alkohol, Aether, Essigaether, Aceton, Toluol unlöslich war. Im heissen Wasser war dieses grösstenteils löslich. Es wurde vom unlöslichen Teil abfiltriert, und das Filtrat eindunsten gelassen. Auch hier traten, unter dem Mikroskop betrachtet, wieder einige Kristallbildungen in einer sirupartigen Masse auf.

Der Versuch wurde mit 5 g. Catechin wiederholt. Das Vakuumdestillat wurde hier ebenfalls aufgefangen und, weil schwach sauer reagierend, neutralisiert und eingedampft. Den Rückstand zog man mit Alkohol aus, ohne jedoch etwas Kristallinisches isolieren zu können.

c) Mit verdünnten Wasserstoffsuperoxydlösungen.

Zu 0,5 g. Catechin in 10 cm³ heissen Wassers gab man 20 cm³ Perhydrol und kochte 6 Stunden. Es zeigte sich im ganzen Verhalten kein Unterschied gegenüber den oben beschriebenen Versuchen mit reinem Perhydrol, ausser dass die Entfärbung etwas langsamer vor sich ging. Ebenso war keine Verbesserung der Ausbeute festzustellen.

d) Mit verdünnten Wasserstoffsuperoxydlösungen in alkalischer Lösung.

0,5 g. Catechin wurden in 10 cm³ 10% Natronlauge eingetragen und mit 20 cm³ 5% Wasserstoffsuperoxyd versetzt. Die Lösung liess man 24 Stunden kalt stehen. Die zuerst dunkel rotbraune Färbung hellte sich allmählich auf. Nach der erwähnten Zeit wurde mit Salzsäure neutralisiert und auf dem Wasserbade zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde zunächst mit Aether und dann mit Alkohol ausgezogen. In keinem der beiden Lösungsmittel trat beim Eindunsten Kristallisation auf.

VII. Abbauversuche mit Kaliumpermanganat.

1. Zu einer Lösung von 0,2 g. Catechin in 10 cm³ wasserfreiem Aceton gab man eine Lösung von Kaliumpermanganat in demselben Lösungsmittel. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade trat Entfärbung der über dem abgeschiedenen Braunstein stehenden Flüssigkeit ein. Es wurde neuerdings von der Permanganatlösung zugegeben, bis die überstehende Acetonlösung die Permanganatfarbe behielt. Hierauf kochte man 1 Stunde und filtrierte dann vom Braunstein ab. Letzteren kochte man zunächst mit Wasser und dann mit Alkohol aus, um adsorbierte Stoffe herauszulösen. Das auf diese Weise erhaltene wässrige und alkoholische Filtrat liess man nach dem Einengen im Vakuum im Exsiccator eindunsten. Es traten nur amorphe, braune Abscheidungen auf.

Aus dem Acetonfiltrat destillierte man das Lösungsmittel ab. Der Rückstand war in Aether unlöslich, löslich in Alkohol. Das überschüssige Permanganat wurde durch einige Tropfen schweflige Säure entfernt. Der Alkohol zeigte beim Eindunsten amorphe Abscheidungen, ohne Neigung zur Kristallisation.

2. Man löste wieder 0,2 g. Catechin in 10 cm³ wasserfreiem Aceton und gab einen Ueberschuss von Kaliumpermanganat hinzu. Hierauf liess man 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach dieser Zeit wurde vom gebildeten Braunstein abfiltriert. Nach dem Abdampfen des Acetons hinterblieb ein durchsichtiger, brauner Lack, den man mit Aether auszog. Der gelbe Aetherrückstand zeigte in warmem Wasser aufgenommen, bald Kristallbildung. Die Kristalle hatten das Aussehen des Ausgangsmaterials, was durch den Schmelzpunkt des davon dargestellten Acetylesters bestätigt wurde.

Der Versuch wurde nun wiederholt. Man liess jedoch 48 Stunden lang kalt stehen. Das Aceton liess man unter schwachem Luftzug verdunsten. Der braune Rückstand wurde mit Wasser ausgekocht

und vom Braunstein abfiltriert. Das eingeengte, braun gefärbte Filtrat liess beim Stehenlassen keine kristallinischen Abscheidungen erkennen.

3. Eine heisse Lösung von 0,5 g. Catechin in 5 cm^3 Wasser versetzte man mit 5 cm^3 10% Schwefelsäure und mit 30 cm^3 einer 1% Kaliumpermanganatlösung. Hierauf kochte man 2 Stunden auf freier Flamme unter Rückfluss. Die von dem ausgeschiedenen Braunstein abfiltrierte Flüssigkeit war stark braun gefärbt und gab, auf dem Wasserbade eingedampft, einen dunkelbraunen Rückstand, der an Aether nur Spuren abgab. Der in Alkohol aufgenommene Rückstand zeigte beim Eindunsten schwarze, huminartige Abscheidungen. Der Braunstein wurde auch hier mit Alkohol ausgekocht. Das eingeengte Filtrat liess nur amorphe, dunkel gefärbte Körper erkennen.

VIII. Catechingemische.

Das allen bisherigen Versuchen zu Grunde liegende Catechin mit dem Acetylester vom Schmelzpunkt 136—137° soll als **Catechin A** bezeichnet werden.

Im Sommer 1929 stellte uns die Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel in verdankenswerter Weise erneut Catechin aus Semen Colae zur Fortsetzung der Untersuchungen zur Verfügung. Die Substanz besass die nämlichen Eigenschaften wie sie für das Catechin A auf pag. 16 beschrieben wurden. Der Acetylester jedoch zeigte den Schmelzpunkt 159—160°. Dieses Catechin soll im Folgenden als **Catechin B** bezeichnet werden.

Im Frühling 1930 kam uns wieder ein aus Cola dargestelltes Catechin von oben erwähnter Firma zu, das ebenfalls in seinen Eigenschaften mit den früher erwähnten übereinstimmte. Der Acetylester zeigte aber den Schmelzpunkt von 140—142°. Dieses Catechin soll im Folgenden als **Catechin C** bezeichnet werden.

VERGLEICHENDE VERSUCHE MIT CATECHIN B und C.

1. Darstellung der Methylaether.

Catechin B und C wurden in der gleichen Weise wie früher für Catechin A beschrieben wurde, mit Dimethylsulfat methyliert. Die Schmelzpunkte der Aether sowohl für Catechin B wie für C lagen bei 95—96°. Eine Depression mit dem bei derselben Temperatur schmelzenden entsprechenden Methylaether des Catechins A trat nicht ein.

2. Prüfung auf Methoxylgruppen.

Die Tatsache, dass die 3 Catechine nur in ihren Acetylestern Unterschiede im Schmelzpunkt zeigten, dagegen in denjenigen der Methylaether übereinstimmten, legte die Vermutung nahe, dass es sich bei den 3 Catechinen teilweise um schon partiell methylierte Produkte handle. Die Methoxylbestimmung nach Zeisel ergab jedoch bei sämtlichen ein negatives Resultat.

3. Einfluss von Alkalien.

Da die Methylierung mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung ausgeführt wird, glaubte man, dass vielleicht durch die Lauge eine Umlagerung in den ursprünglich als verschieden angenommenen Substanzen vor sich gehen könnte, und dadurch die gleichen Methylaether bedingt würden.

a) Je 1 g. Catechin B und C wurden in eine Lösung von 10 g. Kalihydrat in 9 g. Wasser eingetragen. (Gleiche Verhältnisse wie bei der Methylierung mit Dimethylsulfat.) Man erwärmte 5 Minuten auf dem Wasserbade und säuerte dann mit verdünnter Schwefelsäure an. Die saure Lösung unterzog man der Ausschüttlung mit Essigester und verdampfte diesen im Vakuum. Der in Wasser aufgenommene, stark rot gefärbte Rückstand zeigte jedoch keine Neigung zur Kristallisation.

b) In diesem Versuch wurde unter denselben Bedingungen wie sub a, jedoch ohne Anwendung von Wärme, gearbeitet. Die nach dem Ansäuern und Ausschütteln mit Essigester aus Wasser erhaltenen kristallinen Abscheidungen wurden acetyliert. Die Schmelzpunkte der Acetylester von Catechin B und C waren jedoch durch die Laugenbehandlung unbeeinflusst geblieben.

c) Methylierung mit Diazomethan in neutraler Lösung. Um eine Alkaliwirkung auszuschalten, methylierte man nach der Methode von Pechmann [1]). 10 g. Nitrosomethylurethan wurden mit 50 cm^3 Aether gemischt und auf dem Wasserbade zum Sieden gebracht. Zu der heissen Lösung liess man allmählich 15 cm^3 25 % methylalkoholischer Kalilauge zutropfen. Das gebildete Diazomethan destillierte im Aether mit gelber Farbe über. Der Kühler tauchte in eine Vorlage, die 100 cm^3 eisgekühlten Aether enthielt. Das auf diese Weise dargestellte Diazomethan in Aether wurde nun in kleinen Portionen zu je 2 g. Catechin B und C in methylalkoholischer Lösung eingetragen. Nachdem die Lösung dauernd gelb gefärbt blieb, liess man sie unter Eiskühlung 24 Stunden stehen. Hierauf wurde das Lösungsmittel bis auf etwa 10 cm^3 abdestilliert und letztere mit viel Wasser verdünnt. Mit verdünnter Natronlauge machte man schwach alkalisch und schüttelte mit Aether aus. Den Aetherrückstand nahm man mit Alkohol auf. Die erhaltenen Kristalle zeigten für beide Catechine den Schmelzpunkt 145—146°, der dem für den Pentamethylaether gefundenen entspricht.

[1]) Vgl. Houben Bd. III, 157.

4. Einfluss hoher Temperaturen.

Catechin B und C wurden in 3 verschiedenen Versuchen im Oelbad einmal auf 250°, einmal auf 180° und einmal auf 110° einige Minuten lang erhitzt. Die Substanzen wurden hernach jeweils acetyliert und methyliert. Eine Veränderung der Schmelzpunkte der Acetylester und Methylaether trat dabei nicht ein.

5. Umlagerungsversuch in gesättigter Kochsalzlösung.

In Anlehnung an einen Versuch von Freudenberg [1]), der d, l-Catechin durch Erhitzen in Kochsalzlösung in d, l-Epicatechin umlagerte, trug man 5 g. Catechin C in 150 g. gesättigte Kochsalzlösung ein und kochte 24 Stunden unter Durchleiten von Wasserstoff. Nach dem Erkalten zeigte sich am Boden des Kolbens eine rote, harzige Masse. Man spülte alles in einen Scheidetrichter und schüttelte mit Essigester aus. Letzterer wurde im Vakuum abgedampft. Den roten Rückstand nahm man mit heissem Wasser auf. Die stark gefärbte Lösung wurde mit einer Aufschwemmung von Kohlepasta versetzt und 15 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. In dem dadurch aufgehellten Filtrate trat nach 15 Stunden Stehenlassen im Eisschrank Kristallisation ein. Die Ausbeute betrug 0,2 g. In Alkohol war der Körper optisch inaktiv. Der Acetylester zeigte den Schmelzpunkt von 159—160°. Der Schmelzpunkt blieb auch nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol unverändert und gab mit dem Acetylester des Catechins B keine Depression.

6. Darstellung der Coffein-Catechin-Verbindung.

Von Catechin B und C wurden nach den Angaben von Casparis [2]) (Vgl. auch pag. 17), die Coffeinverbindungen dargestellt. Die Schmelz- und Mischschmelzpunkte der beiden lagen bei 135°.

7. Untersuchung der Acetylester.

A. Bestimmung der Acetylgruppen im Acetylester vom Schmelzpunkt 159—160° (nach Freudenberg).

Subst. 0,3362 g.
n/5 NaOH 29,32 cm
n/5 H_2SO_4 12,76 cm
Gebundene NaOH 16,56 cm
Gefunden: CH_3COO = 59,11 %.

Dieses Resultat stimmt mit dem auf pag. 34 für den Heptaacetylester gefundenen überein.

---

[1]) Vgl. Houben Bd. III, 990.
[2]) loc. cit.

B. Zerlegung der Acetylester in Isomere durch fraktionierte Kristallisation.

a) Acetylester des Catechins C.

0,5 g. des Acetylesters vom Schmelzpunkt 140—142° zeigten nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol noch keine Aenderung des Schmelzpunktes. Nach viermaligem Umkristallisieren stieg, nachdem man jedesmal nur kurze Zeit hatte stehen lassen, der Schmelzpunkt auf 150°. Nach der siebenten Umkristallisation erhielt man ein Produkt vom Schmelzpunkt 159—160°, also von demselben, den der Acetylester des Catechins B zeigt. Die Ausbeute betrug 0,15 g. (30%). Der Mischschmelzpunkt mit dem Acetylester vom Catechin B zeigte keine Depression.

Aus den obigen Mutterlaugen erhielt man 0,2 g (60 %) eines in gröberen Nädelchen kristallisierenden Esters vom Schmelzpunkt 136—137°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Acetylester von Catechin A zeigte keine Depression.

Der Mischschmelzpunkt der beiden so getrennten Acetylester lag bei 142—144°. Der Acetylester des Catechins C ist demnach ein Gemisch der Ester aus etwa 60 % Catechin A und 30 % Catechin B.

Die Trennung konnte auch mit Aether durchgeführt werden, indem man wie folgt verfuhr : 1 g. Acetylester vom Schmelzpunkt 140—142° wurde in einem Kölbchen mit 30 cm^3 Aether versetzt, einige Minuten geschüttelt und vom Ungelösten abfiltriert. Im Filtrat erhielt man nach dem Verdunsten des Aethers und Kristallisation aus Alkohol Kristalle, die bei 136—137° schmolzen. Die Ausbeute betrug 0,25 g. Der in Aether schwer lösliche Rückstand zeigte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt 159—160°. Aus den Mutterlaugen dieser Kristallisation erhielt man noch kleine Mengen des Esters vom Schmelzpunkt 136—137°.

Diese Versuche zeigen, dass der Acetylester des Catechins B vom Schmelzpunkt 159—160° in Alkohol und Aether schwerer löslich ist, als derjenige vom Catechin A vom Schmelzpunkt 136—137°.

b) Acetylester des Catechins B.

0,5 g. Catechin B wurden acetyliert. Man erhielt 0,4 g. (80 %) Acetylester vom Schmelzpunkt 159—160°. Aus der Mutterlauge konnten noch 0,08 g. (16 %) des Acetylesters vom Schmelzpunkt 136—137° gewonnen werden.

Das Catechin B ist demnach ebenfalls ein Gemisch der beiden Catechine, deren Acetylester bei 159—160° bezw. bei 136—137° schmelzen, nur in anderen Mischungsverhältnissen als beim Catechin C. Die Schmelzpunkte blieben nach 2 weiteren Umkristallisationen konstant. Der Mischschmelzpunkt mit dem Acetylester aus Catechin A zeigte keine Depression.

8. Versuche zur Zerlegung der Catechine B und C.

a) Durch Verseifen des Acetylesters vom Schmelzpunkt 159—160°.

1 g. des Acetylesters wurde mit 30 cm³ weingeistiger n/2 Kalilauge versetzt und, vor Licht geschützt, 12 Stunden stehen gelassen. Es trat eine harzige Abscheidung ein. Nach dem Verdünnen mit Wasser auf etwa 300 cm³ erhielt man eine stark rot gefärbte Lösung. Diese wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Essigester ausgeschüttelt. Letzterer wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Es trat jedoch keine Kristallisation mehr ein.

Ein weiterer Versuch, in dem man n/5 Kalilauge verwendete, führte ebenfalls zu keiner Kristallisation.

b) Durch fraktionierte Kristallisation.

Das oben als Catechin B bezeichnete Catechingemisch wurde viermal aus Wasser umkristallisiert und zur Prüfung auf Einheitlichkeit der Acetylester dargestellt. Dieser zeigte den Schmelzpunkt 159—160°. Aus der Mutterlauge des Acetylesters konnte in geringer Menge ebenfalls der Acetylester vom Schmelzpunkt 159—160° erhalten werden. Das nach viermaligem Umkristallisieren des Catechins B aus Wasser erhaltene Catechin lieferte demnach bei der Acetylierung nur noch den Ester vom Schmelzpunkt 159—160°.

Die Methylierung des 4-mal umkristallisierten Catechins mit Dimethylsulfat führte wiederum zum Methylaether vom Schmelzpunkt 96—97°.

Die Elementaranalyse des über P_2O_5 bei 100° getrockneten viermal umkristallisierten Catechins B ergab folgende Werte :

I. 4,148 mg. Subst. 9,360 mg. CO_2 1,80 mg. H_2O
II. 4,247 mg. » 9,550 mg. CO_2 1,86 mg. H_2O.

I. Gefunden : C 61,55 % H 4,86 %
II. » : C 61,42 % H 4,91 %
$C_{20}H_{20}O_8$ Berechnet : C 61,86 % H 5,15 %

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast.

I. 0,0040 g. Subst. 0,0874 g. Kampfer. Depression 5°
II. 0,0052 g. » 0,1046 g. » » 5,5°

M. berechnet für $C_{20}H_{20}O_8$ = 388
I. Gefunden = 366
II. » = 361

c) Zerlegung des Catechins C in seine Komponenten A + B.

Durch zahlreiches Umkristallisieren von Catechin C in Wasser gelangte man ebenfalls zu einem Produkt, das nur noch den Acetylester vom Schmelzpunkt 159—160° lieferte. Aus der Mutterlauge erhielt man wiederum nach öfterem Umkristallisieren das Catechin A, welches den Acetylester vom Schmelzpunkt 136—137° ergab.

IX. Optische Untersuchungen über das Catechin aus Cola.

Wie auf pag. 2 erwähnt, erschien im Verlaufe dieser Untersuchungen eine Publikation von K. Freudenberg und Leonie Oehler [1]), in welcher diese Autoren zeigen, dass das von ihnen aus frischen Colanüssen isolierte Catechin ein Gemisch von reichlich d-Catechin mit geringen Mengen l-Epicatechin darstellt. Ausserdem enthält das von Freudenberg und Oehler gewonnene d-Catechin noch etwa 10 % Racemat oder sonstige inaktive Beimengungen. Freudenberg und Oehler haben ihre Befunde vor allem aus den Untersuchungen über die Drehwerte ihrer Substanzen erhalten.

Schon vor Erscheinen der Freudenberg'schen Veröffentlichung wurde vom Verfasser das optische Verhalten der ihm zur Verfügung stehenden Substanzen im Polarisationsapparat in 95% Alkohol und Eisessig geprüft. Da aber gerade die optisch aktiven Catechine in diesen Lösungsmitteln keine Drehung zeigen, wurde man zum Trugschluss verführt, es handle sich um optisch inaktive Verbindungen. Eine Literaturangabe über die Inaktivität des Catechins in Alkohol wurde leider übersehen. Die Veröffentlichung von Freudenberg und Oehler hat daraufhin Anlass gegeben, diese optischen Untersuchungen erneut vorzunehmen.

Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit dem schon vorher als Gemisch erkannten Catechin C (vgl. pag. 45) und mit den Acetylestern der vorstehend geschilderten sogen. Catechinen A, B. und C.

Die mit A und B bezeichneten Catechine standen nur noch in ihren Acetylestern zur Verfügung.

1. Catechin C.

Zur Bestimmung gelangte das Catechin C, das einen Acetylester vom Schmelzpunkt 140—142° lieferte. (Vgl. pag. 45, 48, 49.)

Als Lösungsmittel diente eine Mischung von gleichen Teilen Aceton und Wasser. Die Substanz wurde bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$$C = 7{,}2582 \text{ g. } l = 1 \quad \alpha = + 0{,}9595° \quad [\alpha]_D^{20} = + 13{,}22°$$

Reines d-Catechin [2]) zeigt eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D = + 17{,}1°$. Demnach berechnet sich aus obigem Resultat ein Gehalt von 77,7 % d-Catechin.

Da die Substanz in conc. Alkohol keine Drehung aufweist, kann sie keine Beimengung von l-Epicatechin enthalten.

[1]) loc. cit.

[2]) Vgl. Raumisomere Catechine: Freudenberg und Purrmann. Annalen 437, 274 (1924).

2. Acetylester aus Catechin C vom Schmelzpunkt 140—142°.

Als Lösungsmittel für den Acetylester wurde Acetylentetrachlorid verwendet.

C = 2,7335 g. l = 1 α = + 0,999° $[\alpha]_D^{20}$ = + 36,55°

Für den d-Catechinpentaacetylester werden + 40,6° angegeben. Der Gehalt an d-Catechinpentacetylester beträgt also 90 %

3. Acetylester aus Catechin B vom Schmelzpunkt 159—160°.

Als Lösungsmittel für den Acetylester wurde Acetylentetrachlorid verwendet.

C = 2,4700 g. l = 1 α = + 0,573° $[\alpha]_D^{20}$ = + 23,2°

Der Gehalt an d-Catechinpentacetylester beträgt demnach 57,14%.

Nach zahlreichem fraktioniertem Umkristallisieren aus Alkohol stieg der Schmelzpunkt, nachdem dieser nach zweimaligem Umkristallisieren konstant geblieben war, allmählich in die Höhe.

Beim Schmelzpunkt von 161—162° wurde wiederum die optische Aktivität geprüft und dafür folgende Werte gefunden :

C = 2,4385 g. l = 1 α = + 0,261° $[\alpha]_D^{20}$ = + 10,71° (statt + 40,60°)

Der Acetylester vom Schmelzpunkt 161—162° enthält demnach noch 26,3 % d-Catechinpentacetylester.

Durch erneutes Umkristallisieren aus Alkohol gelangte man schliesslich zum Acetylester vom Schmelzpunkt 164—165°, welcher in der Literatur für denjenigen des Acetylesters des d, l-Catechins angegeben wird. Tatsächlich konnte keine optische Aktivität in Acetylentetrachlorid mehr festgestellt werden.

4. Acetylester aus Catechin A vom Schmelzpunkt 135—136°.

Bis dahin wurde auch dieser Schmelzpunkt als konstant angesehen, da er sich nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol nicht veränderte. Erst als man die ersten Kristallbildungen abnutschte und nur diejenigen aus der Mutterlauge verwendete, gelangte man allmählich zu dem für den Pentacetylester angegebenen Schmelzpunkt von 131—132°.

Die optische Prüfung dieses Esters in Acetylentetrachlorid ergab folgende Werte :

C = 2,9845 g. l = 1 α = + 1,152° $[\alpha]_D^{20}$ = + 38,57° (statt + 40,6°)

Dieses Resultat entspricht einem Gehalt von 95 % d-Catechinpentacetylester.

Zusammenstellung der Resultate.

1. Aus der Tormentillwurzel konnte ein kristallisiertes Catechin isoliert werden, das im Wesentlichen aus d-Catechin neben einem inaktiven, wahrscheinlich d, l-Catechin besteht. Die Ausbeute aus stabilisierter Frischdroge beträgt 0,14 %, aus Handelsdroge 0,07 %.
2. In derselben Droge konnte ein kristallines Glykosid, das Tormentillin, aufgefunden werden, das bei 230—232° schmilzt (Zersetzung). Seine vorläufig festgestellte Formel ist $C_{45}H_{76}O_{13}$. Die Hydrolyse desselben ergibt das amorphe Aglykon Tormentillidin neben d-Fruktose und sehr wahrscheinlich d-Glukose. Das Tormentol von Goris und Vischniac ist höchst wahrscheinlich ebenfalls ein Glykosid. Ob dasselbe mit dem Tormentillin identisch ist, ist vorläufig fraglich.
3. Aus der Eichenrinde wurde ein kristallisiertes Catechin dargestellt, das ebenfalls im Wesentlichen aus d-Catechin neben wenig inaktiver Beimengung besteht. Die Ausbeute beträgt aus Handelsdroge bis 0,06 %, aus stabilisierter frischer Rinde bis 0,4 %. Letztere enthält im Winter erheblich mehr Catechin. In der Handelsdroge kann dasselbe vollkommen fehlen.
4. In Handelsdrogen von Radix Ratanhiae, Rhizoma Bistortae, Cortex Cinchonae und Kino, sowie in stabilisierter, frischer Granatrinde konnte kein Catechin gefunden werden.
5. In Thea viridis konnte in kleinen Mengen ein kristallisierter Körper aufgefunden werden, dessen wässrige Lösung mit Eisenchorid grün gefärbt wird. Er schmilzt bei 208—210°, sein Acetylester bei 190°.
6. Die nähere Untersuchung des von Casparis aus Colanüssen isolierten Catechins hat ergeben, dass dasselbe ein Gemisch ist. — In Uebereinstimmung mit Freudenberg und Oehler wurde gefunden, dass dasselbe ein Gemenge bereits bekannter Catechine darstellt und dass demnach die von Casparis gegebene Formel $C_{20}H_{20}O_8$ zu ändern ist in $C_{15}H_{14}O_6$.

Die aus 3 verschiedenen Colasendungen dargestellten Catechine zeigten jedesmal eine andere Zusammensetzung. In einem Falle bestand das Gemenge aus sehr viel d-Catechin neben wenig inaktivem, im zweiten enthielt es erheblich mehr vom letzteren und im dritten Falle war neben d-Catechin annähernd ebenso viel d, l-Catechin vorhanden. Diese Unterschiede werden mit dem Vorkommen von Kulturvarietäten von Cola nitida Chevalier erklärt.

Curriculum Vitæ.

Ich, Karl Reber von Schangnau (Kt. Bern) wurde am 7. Januar 1902 als Sohn des Landwirtes Karl Reber und seiner Gattin Marie geb. Bigler auf dem Landgute « Sahli » in der Gemeinde Bern geboren. Nach Absolvierung der 4 Primarklassen in Muri bei Bern, trat ich im Frühjahr 1913 in die Sekundarschule der Stadt Bern ein. Zwei Jahre später erfolgte mein Uebertritt in das städtische Gymnasium von Bern, welches ich mit erworbenem Reifezeugnis im Herbste 1922 verliess. Hierauf studierte ich 3 Semester an der Universität Bern, wo ich im Frühling 1924 die naturwissenschaftliche Prüfung für Pharmazeuten bestand. Die 1½-jährige Praktikantenzeit verbrachte ich in der Zentralapotheke der Herren W. Volz u. Co. in Bern. Nach bestandener Assistentenprüfung studierte ich am Pharmazeutischen Institut der Universität Bern. Im Frühling 1927 bestand ich daselbst das Staatsexamen als Apotheker. Seit dem Sommersemester 1928 arbeitete ich im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel (Vorsteher Herr Prof. Dr. Zörnig) an vorliegender Dissertation.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Practica folgender Herren Professoren und Dozenten :

In Bern : Bürgi, Ephraim, Fischer, Forster, Kohlschütter, Löwenthal, Mai, Rosenthaler, Schaffer, Sobernheim, Tambor, Tschirch, Uhlmann.

In Basel : Casparis, Doerr, Senn, Zörnig.

Allen diesen Herren danke ich für die empfangenen Anweisungen und Förderung meiner Studien.